

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1909-1910. — N° 84

Des Propriétés Antipyrétiques et Analgésiques

DE LA

MÉTABENZAMIDO - SEMICARBAZIDE

(CRYOGÉNINE)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 28 Juin 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph-Marie DESTHIEUX

Né à Beaujeu, le 16 Janvier 1883



LYON

ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

Rue de la Barre, 12. — H. GABRION, Directeur

—
1910

Des Propriétés Antipyrétiques et Analgésiques

DE LA

MÉTABENZAMIDO -- SEMICARBAZIDE

(CRYOGÉNINE)

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1909-1910. — N° 84

Des Propriétés Antipyrétiques et Analgésiques

DE LA

MÉTABENZAMIDO - SEMICARBAZIDE

(CRYOGÉNINE)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 28 Juin 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph-Marie DESTHIEUX

Né à Beaujeu, le 16 Janvier 1883



LYON

ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

Rue de la Barre, 12. — H. GABRION, Directeur

1910

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
COURMONT (J.) ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER
CAZENEUVE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. LEPINE. TEISSIER. BARD. PONCET. JABOULAY.
Cliniques chirurgicales	FABRE. ROLLET. NICOLAS. PIERRET. WEILL.
Clinique obstétricale et Accouchements.	POLLOSSON (A.).
Clinique ophthalmologique	GULART.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	HUGOUNENQ.
Clinique des maladies mentales.	MOREL.
Clinique des maladies des enfants.	BEAUVISAGE.
Clinique des maladies des femmes	CLUZET.
Physique médicale.	TESTUT.
Chimie médicale et pharmaceutique.	RENAUT.
Chimie organique et Toxicologie.	MORAT.
Matière médicale et Botanique.	ROQUE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	COLLET.
Anatomie.	PAVIOT.
Anatomie générale et Histologie.	POLLOSSON (M).
Physiologie.	ARLOING.
Pathologie interne.	LACASSAGNE.
Pathologie et Thérapeutique générales.	COURMONT (J.).
Anatomie pathologique	PIC.
Médecine opératoire.	FLORENCE.
Médecine expérimentale et comparée	
Médecine légale	
Hygiène	
Thérapeutique.	
Pharmacologie.	

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx, c. compl.	LANNOIS.
Pathologie externe, cours complémentaire.	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL, agrégé
Propédeutique chirurgicale	BERARD, —
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN, —
Chirurgie infantile.	NOVÉ-JOSSERAND, —
Accouchements.	COMMANDEUR, —
Matière médicale.	MOREAU, —
Embryologie	REGAUD, —
Anatomie topographique	PATEL, —

AGRÉGÉS

MM. SAMBUC. COURMONT (P.) CHATIN. VILLARD. TIXIER. REGAUD.	MM. COMMANDEUR. GAYET. NEVEU-LEMAIRE. PATEL. J. LEPINE.	MM. LESIEUR. MARTIN (Et.). LABOYENNE. VORON. NOGIER.	MM. LATARJET, ch. BERIEL, ch. BRETIN, ch. THÉVENOT, ch.
--	--	---	---

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. J. NICOLAS, *Président* ; MOREL, *Assesseur* ;
MM. SAMBUC et P. COURMONT, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA FAMILLE

A mon Président de thèse,

MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Lyon.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PRÉFACE

Pendant le cours de notre internat à l'asile d'aliénés de Bourg, nous avons eu l'occasion de remarquer, même avec quelque surprise, l'action sédative de la cryogénine dans un cas de sciatique. Aussi, lorsque M. le Docteur Vigne nous proposa de consacrer notre thèse à l'étude des propriétés analgésiques, peu connues encore, de ce médicament, nous acceptâmes volontiers sa proposition, ayant affaire à un sujet qui déjà nous avait intrigué et qui d'ailleurs se prêtait à des applications de thérapeutique pratique très fréquentes.

M. le Docteur Vigne a bien voulu nous fournir une bonne partie des matériaux de ce travail; nous lui en savons d'autant plus de gré que des circonstances spéciales nous empêchaient de pouvoir consacrer tout le temps que nous aurions voulu à notre travail inaugural.

Nous remercions bien sincèrement M. le Professeur Nicolas du grand honneur qu'il nous fait et de la marque de bienveillance qu'il nous donne en acceptant la présidence de notre thèse. Nous remercions vivement de même MM. les Professeurs agrégés membres de notre jury.

D'ailleurs, c'est aussi à tous nos maîtres dans la science médicale que va, à la fin de ces années d'étude, notre pensée reconnaissante. Le souvenir nous sera particulièrement vivant de ceux qui, auprès du malade, nous ont appris la médecine en action, celle qu'on n'oublie pas.

Il est de tradition d'accueillir si gracieusement les étudiants dans les services hospitaliers lyonnais que nous devrions exprimer nos remerciements à peu près à tous les chefs de service successivement, en commençant par M. le Professeur Nicolas qui s'occupe avec tant d'intérêt de ses auditeurs.

M. le Docteur Lyonnet, médecin des hôpitaux, nous a toujours témoigné tant de bienveillance et nous avons éprouvé si largement sa bonté, à juste titre légendaire, que ce serait un crime de ne pas garder à son endroit des sentiments tout particuliers.

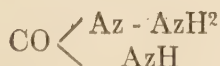
Nous ne pouvons pas davantage omettre le nom du Docteur Adam, directeur médecin de l'asile Saint-Georges, à Bourg, dont nous avons eu la bonne fortune d'être l'interne, et sous la direction de qui nous nous sommes initié à la médecine mentale. Qu'il reçoive, ainsi que sa famille, l'assurance de notre inaltérable souvenir.

Nous devons enfin un témoignage de gratitude à tous ceux qui, de près ou de loin, parents ou éducateurs, nous ont secondé dans la longue préparation à la carrière à la fois honorée et redoutable dans laquelle nous entrons.

INTRODUCTION

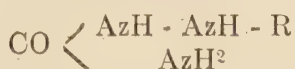
GÉNÉRALITÉS SUR LES SEMI-CARBAZIDES.

On désigne sous le nom générique de semi-carbazide l'hydrazine de l'urée, dont la constitution est :



En partant théoriquement de ce corps on obtient des semi-carbazides substituées que l'on peut diviser en deux grandes classes, suivant que la substitution porte sur le groupe hydrazinique ou sur le groupe amidé. On a ainsi :

a) Soit la forme hydrazinique,



b) Soit la forme amidée,



dans lesquelles R. représente un radical tiré de la série grasse ou de la série aromatique. Dans chacune de ces classes, suivant que la substitution porte sur

un ou plusieurs atomes H., on peut obtenir des semi-carbazides mono = bi = ou trisubstituées.

Divers de ces corps étaient connus déjà au point de vue chimique, en Allemagne surtout, lorsque MM. A. et L. Lumière et F. Chevrolier, poursuivant leurs études sur les rapports qui existent entre la constitution chimique des médicaments et leurs effets thérapeutiques, eurent l'idée de mettre à l'étude les propriétés pharmaco-dynamiques des semi-carbazides substituées connues.

L'expérimentation leur montra bientôt que « les substances présentant la forme hydrazinique ne pouvaient être utilisées, soit à cause de leur toxicité, soit parce que dépourvues de propriétés intéressantes ».

Au contraire, les semi-carbazides amidiques, et en particulier les semi-carbazides monosubstituées, répondant au groupement $AzH - AzH^2 - CO - AzH^2$, lié à un radical aromatique présentèrent des propriétés antipyrétiques remarquables.

Au point de vue pharmacodynamique, la plupart de ces corps offraient malheureusement deux inconvénients graves : c'étaient d'une part une toxicité pouvant se traduire par des manifestations secondaires fâcheuses et d'autre part une insolubilité presque absolue.

La connaissance essentielle d'un nouveau groupement antipyrétique n'en était pas moins acquise. Restait à trouver un corps possédant le groupement tout en présentant une toxicité moindre et une solubilité plus grande que celles des semi-carbazides

jusque-là connues. C'est en se basant sur ces idées directrices que MM. Lumière découvrirent, puis expérimentèrent une série de semi-carbazides nouvelles.

Leur choix s'arrêta sur la métabenzamidosemi-carbazide qui, sous le nom de cryogénine, a pris depuis 1902, époque à laquelle elle fut présentée au corps médical, une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique et dont nous nous proposons d'étudier plus spécialement un point de vue jusqu'ici presque volontairement méconnu : l'action analgésique.

Division. — Nous nous permettrons auparavant de rappeler, en les mettant au point d'après les travaux publiés depuis 1902 et en nous en tenant à un point de vue essentiellement pratique, les propriétés chimiques, physiques, physiologiques et antipyrétiques de ce corps. Nous en étudierons ensuite les propriétés analgésiques plus récemment mises en évidence et que nous confirmerons par nos observations personnelles. Notre travail se trouvera ainsi tout naturellement divisé en :

Introduction.

Chap. I. Propriétés chimiques, physiques et physiologiques.

Chap. II. Propriétés antipyrétiques.

Chap. III. Propriétés analgésiques. Observations. Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

Propriétés chimiques, physiques et physiologiques

I. PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET PHYSIQUES.

La metabenzamidosemicarbazide répond à la formule :



Nous n'insisterons pas sur le mode de préparation de la cryogénine, nous bornant à en rappeler les propriétés chimiques et physiques d'après les divers auteurs qui se sont occupés de la question.

La cryogénine est une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur légèrement amère, mais non désagréable; elle laisse au palais une sensation de fraîcheur.

Elle ne s'altère ni à la lumière, ni à l'air, et sa conservation n'exige aucune précaution spéciale. Elle fond à 210°.

b) à chaud : précipité d'oxy-
dure de cuivre,
comme dans le
diabète.

3. Chlorure d'or : réduit à froid.

4. Permanganate de potasse : précipité de bioxyde
de manganèse.

5. Bichromate de potasse : précipité brun lent.

6. Perchlorure de fer : coloration jaune brun
clair.

7. Azotate d'argent ammoniacal : réduction à
chaud.

8. Azotite de potassium + acide chlorhydrique :
précipité formé de paillettes nacrées.

9. Réactif phosphomolybdique : coloration bleue,
puis noire.

10. Iodates alcalins : libération de l'iode.

Réactions analytiques. — Comme beaucoup de médicaments, la cryogénine n'a pas échappé à certaines fraudes commerciales, additions, et même substitutions complètes qui, dans bien des cas, suffisent à expliquer les insuccès observés dans des affections où le médicament devrait agir avec une certitude presque absolue. Aussi, dans l'intérêt du malade et du médecin lui-même, croyons-nous utile de reproduire, d'après un article de *l'Avenir Médical* (juillet-août 1905), deux procédés élégants et faciles qui peuvent permettre à toute personne de contrôler par elle-même l'identité d'un produit qui lui sera délivré sous le nom de cryogénine.

Ces procédés sont basés sur les réactions comparées contenues dans le tableau suivant :

	Perchlorure de Fer	Sulfate de cuivre	HCl et nitrite de soude
1). Cryogénine	Color. brun clair	Col. rouge lente	Pas de coloration Précipité lent de fines paillettes bril.
2). Acétanilide	Rien	Rien	Rien
3). Phénacétine	Rien	Rien	Rien
4). Antipyrine	Col. brun rouge intense	Rien	Col. verte
5). Pyramidon	Color. violette	Rien	Col. violette

Premier procédé. — Dans un tube à essai, introduire 2 décigrammes de la substance à analyser dans 30 centimètres cubes d'eau distillée. L'antipyrine et le pyramidon se dissolvent à froid; la cryogénine, l'antifébrine et la phénacétine ne se dissolvent pas et restent en suspension. A l'ébullition, ces trois corps se dissolvent et se déposent de nouveau par refroidissement de la solution. On filtre s'il y a lieu, et l'on partage la liqueur filtrée en trois portions. On ajoute à la première 5 grammes de chlorure ferrique officinal étendu de quatre volumes d'eau; à la deuxième, une goutte de solution de sulfate de cuivre; à la troisième, une goutte d'acide chlorhydrique concentré, puis une goutte de nitrite de soude à 10 p. 100. On observe alors les caractères décrits dans le tableau précédent.

Deuxième procédé. — On dépose sur une assiette deux petits tas du produit à essayer. On ajoute à chaque tas 1 gramme d'eau; on délaie, puis on

verse sur l'un 1 goutte de sulfate de cuivre et sur l'autre 1 goutte de perchlorure de fer étendu.

La cryogénine donnera avec le perchlorure de fer une coloration jaune brun clair ; avec le sulf. de cuivre une coloration lie de vin.

Dans les mêmes conditions, l'acétanilide et la phénacétine ne donneront rien avec le sulfate de cuivre et une coloration rouge brun intense avec le perchlorure de fer.

Recherche dans l'urine. — S'il est relativement facile d'identifier la cryogénine grâce aux nombreuses réactions caractéristiques qui ont été décrites, sa recherche dans l'urine est au contraire une opération souvent délicate et peu précise. En effet, soit que, en raison de la lenteur de l'élimination, la cryogénine s'y trouve dans un état d'extrême dilution, soit que, par son passage dans l'organisme, elle se soit transformée en un ou une série de corps tout différents, la plupart des réactions précédemment indiquées sont absolument négatives en présence de l'urine d'un malade ayant ingéré le médicament. Trois seulement peuvent être employées à la recherche de la cryogénine dans l'urine. Ce sont :

1° *La liqueur de Fehling.* — La liqueur cupropotassique mise à froid en présence d'une urine contenant de la cryogénine d'élimination donne à cette urine une coloration jaune vif qui mêlée au bleu du réactif produit une coloration vert émeraude considérée comme caractéristique. Cette coloration est d'autant plus intense que la quantité de cryogénine

éliminée est plus grande ; elle s'avive beaucoup par les alcalis et en particulier, par l'ammoniaque. Il faut savoir cependant que, dans certains cas, cette coloration vert émeraude est assez lente à se produire.

A chaud la liqueur de Fehling donne avec l'urine contenant de la cryogénine d'élimination, comme avec l'urine glycosurique, un précipité rouge-brun d'oxydure de cuivre.

Le Docteur Lemaire a publié dans le Bulletin Commercial de mars 1904 les résultats suivants comme complément de cette réaction :

« En additionnant d'un dixième de leur volume de sous-acétate de Pb liquide ou extrait de saturne ordinaire les urines de personnes ayant absorbé de la cryogénine, nous avons observé qu'on obtient après agitation et filtration un liquide dont la coloration vue sous une épaisseur suffisante, est d'un jaune d'or quelquefois très accentué.

« De telles urines conservent la propriété de donner immédiatement, et à froid la coloration vert émeraude en présence de la liqueur de Fehling ; en opérant ainsi cette réaction, on a l'avantage d'éliminer par l'acétate de Pb certains corps autres que la cryogénine qui peuvent faire virer au vert la liqueur de Fehling.

« L'action de l'extrait de saturne permet, en outre, de faire facilement l'examen à la lumière polarisée ; les urines des personnes qui éliminent de la cryogénine ne donnent pas une déviation supérieure à la normale ; cette non augmentation de la déviation

polarimétrique a également sa valeur de contrôle, car il peut exister dans l'urine des composés anormaux ou des produits d'élimination médicamenteux qui, en même temps, réduisent la liqueur de Fehling et sont aussi actifs sur la lumière polarisée. »

2° *Le sulfate de cuivre et l'ammoniaque.* — Préconisée par le Professeur Alberto d'Aguiar cette réaction est celle qui nous a paru donner les meilleurs résultats. Si à 5 cc. d'urine on ajoute 1 cc. environ d'une solution de sulfate de Cu à 1 p. 10 et des traces d'ammoniaque on obtient : avec une urine normale une coloration bleue d'hydrate de cuivre ; avec une urine contenant de la cryogénine d'élimination une coloration verte typique.

Il faut pourtant savoir que cette coloration est parfois lente à se produire, surtout à froid.

3° *Réactif phosphomolybdique.* — Ce réactif a été préconisé par Couraud et Alberto d'Aguiar. Il a été complètement étudié par MM. le Docteur Vigne et Paris dans une étude expérimentale présentée à la Société de thérapeutique de Paris le 12 mai 1909. Ces derniers auteurs donnent les conclusions suivantes :

A) L'acide phosphomolybdique ne peut pas être utilisé pour rechercher la cryogénine dans l'urine. Il donne avec l'urine sucrée et même avec l'urine normale une coloration bleue qui prête à la confusion.

B) Cette confusion peut être évitée en employant le réactif *molybdique* dans certaines conditions :

(opérer sur de l'urine diluée de une à trois fois son volume d'eau et à froid, au moyen de la solution chlorydrique d'acide molybdique). Il se produit alors en quelques minutes une coloration caractérisant la cryogénine et qui ne paraît pas influencée par la présence du sucre.

c) Cette réaction n'est concluante que si l'on obtient une teinte bleu-verdâtre assez foncée. Une coloration claire, vert pâle ou bleu pâle, ne permettrait pas d'affirmer la présence de cryogénine.

d) L'absence de toute coloration indique sûrement l'absence de cryogénine.

II. PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES.

Voies d'introduction. — La cryogénine a été, expérimentalement, administrée par toutes les voies.

Nous ne ferons que signaler la voie intraveineuse et la voie intrapéritonéale qui n'ont été utilisées que sur les animaux et n'ont aucun intérêt thérapeutique.

La voie cutanée a été employée avec succès par M. le Professeur Poncet sous forme de frictions avec une pommade, dans le rhumatisme tuberculeux. Le médicament est-il dans ce cas absorbé par la peau? Nous ne pouvons répondre par l'affirmative, ayant vainement recherché les réactions caractéristiques de l'urine après de telles frictions. Néanmoins, étant donné les résultats favorables consignés par les auteurs qui l'ont utilisé en clinique, il y a là,

croyons-nous, un mode d'administration qui, dans certains cas, n'est point à négliger.

La voie rectale peut être utilisée avec avantage dans certains cas particuliers : indocilité chez certains sujets (enfants), mauvais état des voies digestives chez d'autres. M. le Docteur Vigne propose dans ces cas la formule de suppositoires suivante :

Cryogénine de 1 à 2 gr.

Beurre de cacao. . . . 3 gr.

La voie sous-cutanée ne peut être employée en clinique, tant en raison de la faible solubilité du produit que de la douleur assez vive et persistante qui suit l'injection. Du reste, peu d'inflammation et jamais d'abcès dans les cas peu nombreux où ce mode d'administration a été expérimenté.

La voie stomacale est la plus pratique et pour ainsi dire la seule employée. La saveur légèrement amère, mais non désagréable de la cryogénine la fait facilement accepter, soit en nature, soit en potion par les enfants et les personnes un peu susceptibles. D'ailleurs elle est le plus souvent donnée en cachets. Expérimentalement, le produit ne provoque aucun trouble dans les digestions artificielles *in vitro*; *in vivo* la sécrétion gastrique n'est pas modifiée.

Cliniquement, l'administration, même à doses élevées ou à doses répétées, de cryogénine ne produit rien d'anormal, ni du côté de l'estomac, ni du côté de l'intestin : pas de douleurs, pas de vomissements, pas de diarrhée, pas de constipation, pas de coliques, pas de météorisme. .

Nous avons pu maintes fois faire prendre le médicament soit immédiatement avant, soit pendant, soit après les repas, sans qu'un trouble quelconque soit venu contrebalancer son action bienfaisante.

En résumé, tant en raison de son innocuité que de sa commodité, c'est à l'ingestion que l'on aura presque toujours recours.

Absorption, élimination. — Si l'on s'en rapporte aux effets thérapeutiques obtenus, la cryogénine est rapidement absorbée par la muqueuse gastrique.

Sous quelle forme circule-t-elle dans le sang? Il y a là un point obscur qui, comme pour beaucoup d'autres médicaments, n'a pu encore être résolu.

La cryogénine s'élimine presque en totalité par la voie urinaire. C'est de une heure à deux heures après l'ingestion que les réactions caractéristiques peuvent être mises en évidence dans l'urine. Cette élimination est relativement lente et sa durée varie suivant que le médicament a été administré à dose unique ou à doses répétées. Dans le premier cas, les réactions ne disparaissent que de la vingtième à la trentième heure après l'absorption. Lorsqu'il s'agit de doses répétées pendant plusieurs jours consécutifs on peut obtenir ces réactions jusqu'au quatrième ou cinquième jour qui suit la dernière injection. Dans l'un et l'autre cas cette durée est encore accrue lorsque l'intégrité du filtre rénal est compromise.

Le volume des urines émises n'est pas modifié par l'administration passagère ou prolongée de cryogénine.

Leur coloration par contre est assez souvent modifiée. Cette modification se borne en général à une teinte un peu plus foncée que celle de l'urine normale. Dans quelques cas rares cependant cette coloration peut atteindre la teinte jaune acajou des urines ictériques, tachant le linge comme ces dernières. Encore que ce phénomène soit, nous le répétons, excessivement rare, il est bon que le praticien en soit averti, tant pour s'éviter à lui-même une méprise que pour épargner, le cas échéant, à un malade qui s'observe une émotion bien compréhensible. Malgré les apparences en effet, les pigments biliaires sont absolument hors de cause et leur recherche reste complètement négative. Il s'agit vraisemblablement d'un produit de transformation de la cryogénine qui n'apparaît que sous des influences individuelles et passagère encore mal définies. Le même phénomène a été signalé avec d'autres antipyrétiques, l'antipyrine notamment, sans que du reste on ait pu en rapprocher le moindre caractère de gravité. En ce qui concerne la cryogénine voici comment le Docteur VIGNE explique le phénomène : « Cette coloration, dit-il se produit vraisemblablement chez les sujets qui, sous une influence quelconque, émettent des urines à réaction alcaline. Dans un tel milieu, la cryogénine peut en effet, à la longue, subir partiellement au moins une saponification libérant des bases de couleur jaune. »

Divers auteurs ont essayé d'étudier les variations de la composition chimique des urines sous l'influence de la cryogénine.

MM. LUMIÈRE et CHEVROTIER ont démontré par des travaux expérimentaux précis (*Arch. de méd. expérim. et pathol.*, mai 1903) ce qu'a d'erroné la croyance courante à des variations de la constitution chimique des urines sous l'influence d'absorptions médicamenteuses quelconques.

Leurs théories n'ayant jusqu'ici été aucunement réfutées, nous ne nous attarderons pas à ce chapitre.

Action physiologique. — Administrée à doses thérapeutiques chez l'homme et chez l'animal sains, la cryogénine ne modifie que d'une façon insignifiante les diverses fonctions et les divers appareils.

La respiration, chez un chien de 24 kilogs ayant reçu 5 grammes du produit en injection intra-veineuse, dans l'espace de deux heures, a simplement paru un peu ralentie. Chez l'homme, aux doses employées, ce phénomène n'a jamais été noté.

La circulation ne subit aucune modification appréciable : l'intensité des battements cardiaques, leur rythme, la pression sanguine restent sensiblement normaux. Cependant, après administration de fortes doses, le Professeur Carrière aurait observé chez l'homme un ralentissement léger et passager du pouls disparaissant après plusieurs jours de médication.

Administrée à doses thérapeutiques, la cryogénine n'a aucune action sur la *température* de l'animal ou de l'homme sain. Elle est donc dépourvue de toute action *antithermique* proprement dite.

La *sensibilité* n'a jamais paru atteinte.

La *nutrition* n'est pas sensiblement modifiée. Expérimentalement des lots d'animaux soumis à une administration prolongée du produit et recevant la même ration alimentaire que des lots témoins ont présenté des courbes d'accroissement absolument superposables à celle de ces derniers. Cliniquement, on a vu des malades, notamment dans un cas du Docteur Crépin, injecter régulièrement pendant plus de deux ans des doses relativement élevées de cryogénine sans présenter de troubles nutritifs imputables au médicament.

Le *sang* ne subit pas non plus de modifications importantes.

Toxicité. — Le coefficient exact de toxicité de la cryogénine n'a pu encore être déterminé pour la raison fort simple que les animaux ont toujours supporté impunément les doses formidables qui leur ont été expérimentalement administrées. Qu'il nous suffise de rappeler que lapins ou cobayes ont résisté : à 0 gr. 50 de produit par kilog d'animal en injection sous-cutanée, à 2 gr. par kilog en ingestion et jusqu'à 2 gr. 47 par kilogs en injection intra-veineuse.

Au cours de ces expériences on a simplement noté un ralentissement de la respiration et un abaissement thermique apparaissant lorsqu'on atteignait 0 gr. 03 à 0 gr. 05 de produit par kilog et pouvant aller jusqu'à 1, 2, et 3 degrés avec les doses extrêmes employées. La *sensibilité* a toujours paru conservée.

Chez l'homme la dose toxique n'est même pas soupçonnée. Nous avons pu personnellement absorber jusqu'à 5 grammes de cryogénine à raison de 1 gr. par heure et faire prendre à des malades présentant des symptômes douloureux jusqu'à 2 et 3 gr. en deux doses à 1 heure d'intervalle, sans avoir noté le moindre signe d'intolérance.

Pratiquement la cryogénine peut donc être considérée comme dépourvue de toute toxicité.

Accoutumance. — Cette accoutumance est plutôt théoriquement admise que réellement démontrée. De toutes façons l'accoutumance est excessivement lente, et les cas où la médication a été poursuivie pendant plus d'une année avec le même succès thérapeutique sont trop nombreux pour qu'elle ne soit pas pratiquement considérée comme négligeable.

Accumulation. — L'accumulation est démontrée par la persistance des réactions caractéristiques de l'urine pendant 3, 4 et 5 jours après la cessation du médicament, en cas d'administration prolongée. On peut encore en donner comme preuve l'argument clinique suivant : chez les malades traités d'emblée par une dose forte la chute thermique est rapide et considérable ; chez ceux que l'on traite par des doses faibles répétées plusieurs jours, l'abaissement thermique est lent et n'est comparable au précédent qu'au bout de 4 ou 5 jours.

CHAPITRE II

La Cryogénine et la Fièvre

ACTION ANTIPYRÉTIQUE EXPÉRIMENTALE

Dénuée de toute propriété antithermique, la cryogénine, de par sa parenté avec les semi-carbazides précédemment étudiées par MM. Lumière et Chevrotier, de par sa constitution chimique où entrainait le groupement $A-H-A-H^2-CO-A-H^2$, lié à un radical aromatique, devait néanmoins présenter des propriétés antipyrétiques très actives.

Celles-ci furent démontrées expérimentalement par MM. Lumière et Chevrotier d'abord, par M. le Professeur Carrière ensuite. Chez les cobayes tuberculeux, même à doses minimales, la cryogénine détermina un abaissement constant de la température pouvant atteindre à la dose de 0 gr. 05 par kilogramme, jusqu'à 1° et 1°,5.

Action clinique. — Mais déjà la clinique s'était emparée du médicament et venait confirmer pleine-

ment les espoirs que la chimie et l'expérimentation avaient autorisé ses promoteurs à fonder sur lui. La thérapeutique comptait un antipyrétique de plus. Qu'elle place allait-il prendre parmi ses devanciers ?

Fièvre et antipyrine. — Il est d'un usage courant, presque classique, de s'étonner devant l'envahissement progressif de la thérapeutique depuis 30 ans par les antithermiques. A une époque où, sous l'influence des idées pastoriennes, la médecine pouvait prétendre et prétend encore à une thérapeutique pathogénique, ce réveil d'une médication purement symptomatique a pu paraître et paraît encore à certains, le résultat d'idées surannées. Hélas ! constatons-le sans parti pris et regrettons-le, nos enthousiasmes ont vécu. Si, mieux éclairés sur l'origine de nos infections, nous arrivons plus facilement à nous en préserver, nos essais de lutte directe contre l'infection établie ont jusqu'ici presque complètement échoué. L'antisepsie médicale n'a eu qu'un temps ; la sérothérapie a compté ces dernières années plusieurs échecs : la plasmothérapie plus récente ouvre un nouvel horizon à nos espérances, méthode mixte du reste, et dont les résultats pourront être attribués autant, sinon plus, à une action reconstituante opothérapique qu'à une action antitoxique directe.

Après un demi-siècle parcouru à la recherche de médications spécifiques, la thérapeutique revient peu à peu à l'ancienne devise « *Natura medicatrix* », Surveiller l'organisme infecté ; le renforcer dans sa lutte par une médication reconstituante ; lui éviter

des embûches et des accidents par une médication symptomatique appropriée, tel paraît être de plus en plus, à l'heure actuelle, le rôle exact du médecin.

Or dans l'infection, quelle que soit la cause, l'un des symptômes des plus précoces, des plus constants, des plus pénibles et parfois des plus dangereux est sans contredit la fièvre. Qu'en théorie on considère ce symptôme comme une force déployée par l'organisme dans sa lutte contre les germes envahissants, force à respecter, ou qu'on y voit au contraire le plus grand et presque l'unique danger des maladies infectieuses, en pratique, quelle que soit l'opinion dont on se prévale, il n'y a jamais eu et il n'y a encore qu'une façon d'agir : combattre la fièvre. Nos ancêtres y employaient la diète et la saignée ; nous avons maintenant à notre disposition des moyens physiques comme les bains froids et des agents chimiques : les antipyrétiques. Si la méthode de Brandt a pu trouver des indications dans certains cas particuliers où il faut agir vite et profondément, il n'est jamais venu à l'esprit de qui que ce soit de la généraliser à tous les cas de fièvre. En effet, en dehors de contre indications nombreuses elle possède en propre plusieurs défauts : application délicate et presque impossible en dehors de la clientèle hospitalière, sensation des plus pénibles pour le patient, défervescence rapide disposant au collapsus, action essentiellement passagère. C'est donc aux antipyrétiques chimiques que nous avons ordinairement recours.

Utilité des antipyrétiques. — On nous dira que

lutter contre la fièvre n'a jamais modifié la marche et l'évolution d'une maladie. Le reproche serait fondé et, à notre avis il l'est dans bien des cas, qu'il nous paraît absolument sans portée, les antipyrétiques n'ayant jamais prétendu à une action directe sur la maladie. Leur but est modeste, leur action limitée à un symptôme : la fièvre. Or, dût la maladie ne subir aucune modification dans son évolution, lui permettre d'accomplir son cycle sans ce symptôme ne nous paraît point un rôle négligeable et ne peut le paraître qu'à un esprit très scientifique peut-être mais assurément peu clinique pour qui la fièvre se borne à une dilatation plus ou moins forte du mercure de son thermomètre et à une sensation plus ou moins rapide perçue par son index explorant le pouls du malade. Or, si l'hyperthermie et l'accélération du cœur sont parmi les symptômes de la fièvre les plus tangibles et les plus importants, ils ne sont point les seuls. Les troubles digestifs sont constants et l'anorexie plus ou moins absolue ; les combustions organiques sont accrues ; le fébricitant se plaint de frissons, de courbature, de malaise, de céphalalgie, d'insomnie ; parfois surviennent du délire et, chez les enfants des convulsions.

Tous ces symptômes, pour être secondaires, ne sont point pour cela négligeables. Qu'à la rigueur on n'en tienne aucun compte dans une maladie fébrile, à évolution rapide et de courte durée ; cette manière de faire, dans ces cas, est soutenable et encore pourrait-on se souvenir que la fièvre favorise l'altération des tissus, qu'elle exalte l'action toxique des

ptomaïnes et des alcaloïdes, qu'elle influence défavorablement le système nerveux. En pratique du reste ces discussions n'ont aucune portée et les adversaires les plus acharnés des antipyrétiques en théorie sont les premiers à administrer un médicament qui, s'il ne guérit point, soulage le patient et lui procure un peu de bien-être ; et c'est malheureusement dans nombre de cas tout ce que peut faire le médecin.

Dans les maladies fébriles à longue évolution l'abstention n'est plus excusable, même en théorie ; car l'hyperthermie prolongée peut dans certains cas, comme dans la fièvre typhoïde, constituer à elle seule un grave danger ; dans d'autres, comme la tuberculose, elle met par sa persistance un grave obstacle à la cure rationnelle de la maladie. Le rôle de l'antipyrétique est alors plus élevé : il évite à l'organisme dans le premier cas de graves accidents ; il lui permet dans le second de mieux utiliser ses forces vives contre l'infection.

Rôle des antipyrétiques. — Permettre à une maladie donnée d'évoluer avec le minimum de symptômes fébriles, assurer à l'organisme malade un état de bien-être lui facilitant l'usage de ses forces défensives mises plus directement en action par une méditation reconstituante appropriée, éviter à cet organisme dans certains cas des accidents imputables à une hyperthermie prolongée ou trop élevée, tel nous paraît en résumé le rôle attribuable aux antipyrétiques.

Ce rôle est théoriquement modeste si on le compare à celui que se proposent certaines médications

spécifiques ; il est pratiquement fort important si on considère les résultats obtenus, car de leur côté nous avons la certitude de l'action cherchée, de l'autre nous en sommes réduits aux hypothèses et trop souvent aux échecs. Cessons donc de nous étonner des efforts tentés par les chimistes pour nous doter d'agents antipyrétiques, car à part quelques médications réellement spécifiques connues presque toutes avant nos idées pathogéniques modernes, nous avons actuellement le groupe le mieux étudié, le plus certain et un des plus utiles de notre thérapeutique.

Du reste, suivant la loi économique générale, si l'offre crée la demande, la demande de son côté crée l'offre, et cet envahissement des médicaments antipyrétiques est la meilleure preuve qu'ils répondaient à un besoin réel. La multiplicité des recherches entreprises et des médicaments proposés prouve de plus qu'aucun ne répondait à la perfection et un sincère désir d'en obtenir un réalisant ce but.

Qualités d'un bon antipyrétique. — Si, en effet, abaisser la température d'un fébricitant est la qualité primordiale d'un antithermique, encore faut-il qu'il le fasse dans certaines conditions qui, pour être secondaires, n'en sont pas moins fort importantes. Il faut que cet abaissement se fasse d'une façon constante ; il faut qu'il soit rapide, mais exempt de toute brusquerie prédisposant au collapsus ; il faut enfin qu'il soit assez prolongé pour éviter au malade des administrations trop fréquentes. A ces qualités positives, il doit en joindre d'autres d'un ordre

purement négatif : toxicité aussi faible que possible, pas d'action secondaire défavorable.

Étude sommaire comparée des principaux antipyrétiques. — Nous n'entreprendrons point l'étude comparée des divers antipyrétiques préconisés. Nombre d'entre eux, hâtivement étudiés et lancés n'ont pas résisté à l'épreuve et ont disparu, complètement oubliés aujourd'hui, de l'arsenal thérapeutique. D'autres ont trouvé par ailleurs, comme les salicylates, une voie qui n'est pas exempte de gloire. Nous nous bornerons donc aux plus usuels.

Quinine. — La quinine a été pendant longtemps le seul antipyrétique en usage et est encore, à juste titre, un des plus employés. Cependant, tant par son origine végétale que par son mode d'action, ce médicament et ses succédanés directs forment un groupe naturel totalement différent des antipyrétiques chimiques et qui leur est à peine comparable. Nous savons en effet, depuis la découverte de Laveran, que l'action essentielle de la quinine est une action antizymotique particulièrement marquée pour les infusoires, beaucoup moins pour les microbes pathogènes et que son action antipyrétique n'est qu'une action indirecte « variant suivant que le remède combat efficacement les germes pathogènes, comme dans la malaria, on est impuissant contre eux, comme dans la tuberculose ». (Arnozan.)

La pratique tend du reste à limiter de plus en plus l'usage de ce médicament. Remède héroïque de la

fièvre paludéenne, remède réellement efficace dans certaines formes de grippe, il n'exerce aucune action antipyrétique dans les autres pyrexies et ne peut y être conseillé qu'en vertu de propriétés toutes secondaires : action reconstituante plus particulièrement marquée du reste avec le quinquina brut ; action vaso-constrictive à faibles doses donnant de bons résultats dans certaines affections inflammatoires comme les angines. En somme, la certitude d'action antipyrétique de la quinine nous semble limitée à des cas tout particuliers. Dans ces cas du reste cette action antipyrétique se rapproche assez de l'idéal : action lente (2 h.) ; durée assez longue (12 h.) ; réascension lente et sans brusquerie.

Au surplus, la quinine n'est pas à l'abri de certains inconvénients qui, dans certains cas, peuvent constituer de véritables contre-indications. Nous n'insisterons pas sur son amertume qui la fait difficilement accepter par certains sujets, bien qu'en pratique ce fait ait son importance. Son usage prolongé amène du côté de l'appareil digestif des troubles graves : gastralgie, inappétence, vomissements, dyspepsie intestinale. A doses fortes, il peut y avoir vasodilatation par paralysie des nerfs vasculaires et même arrêt du cœur en diastole, d'où contre-indications dans les myocardites. Le système nerveux, le cerveau principalement est fâcheusement impressionné : céphalée, bourdonnements d'oreilles, surdité, vertige, hallucinations de la vue et même amaurose. Certains sujets peuvent éprouver de la dysurie. L'utérus est influencé, d'où contre-indi-

cations à l'époque des menstrues et pendant la grossesse. Les combustions organiques sont ralenties. On a signalé diverses éruptions cutanées.

Ces divers troubles peuvent apparaître, même à doses thérapeutiques chez des sujets prédisposés. Avec 2 grammes, ils sont presque certains et prennent le caractère d'un véritable empoisonnement. Après 4 grammes, on peut observer des convulsions, du collapsus et la mort. Il y a donc une toxicité réelle dont il faut tenir grand compte.

En résumé, la quinine n'a pas une action sûre, et elle est loin d'être exempte de toute manifestation accessoire fâcheuse.

Antipyrine. — Découverte et lancée en 1883 par Knorr comme médicament antipyrétique, l'antipyrine a été peu à peu dépossédée de son rôle primitif et mériterait mieux à l'heure actuelle le nom d'anal-gésine, sous lequel elle est d'ailleurs officiellement connue en France. Est-ce à dire qu'elle est dépourvue de toute action antipyrétique? Non. Au point de vue de la sûreté de son action, nous devons dire au contraire qu'elle est un antipyrétique fidèle et énergique. Agissant, non plus par des propriétés antiseptiques comme la quinine, mais très vraisemblablement comme tous les antipyrétiques chimiques en paralysant directement les centres thermiques, on peut dire que, quelle que soit la pyrexie contre laquelle on l'emploie, l'antipyrine amène une défervescence plus ou moins marquée. Son action est

donc sûre, elle est rapide (demi-heure), mais elle est peu durable (3 à 4 h.).

Malheureusement, cette certitude d'action est contrebalancée par les accidents fâcheux dont l'antipyrine peut être l'origine. Elle fait à ce titre partie des antipyrétiques dont on a pu dire que « les quelques bénéfices passagers qu'on en peut tirer ne semblent pas compenser les dangers qu'ils font courir aux malades ». (Schmitt.)

Dans la fièvre typhoïde en particulier, où Clément l'a employé systématiquement, il est reconnu que l'antipyrine empêche l'élimination par l'urine des substances toxiques (1), dont la décharge se fait brusquement pendant la convalescence, ainsi qu'ont pu s'en rendre compte Roque et Weill (*Revue de Médecine*, 1891, p. 758) par l'étude du coefficient urotoxique chez les typhiques ainsi traités.

Du côté de l'appareil digestif, l'antipyrine influence défavorablement l'estomac; elle provoque souvent une sensation pénible de pesanteur et de brûlure. Dans le sang, la destruction des globules rouges est des plus appréciables. La nutrition est troublée; les matériaux solides de l'urine sont diminués de 10 à 40 p. 100. (A. Robin.) Le fonctionnement du foie, est affaibli. La quantité totale des urines est abaissée de 20 à 40 p. 100. (Robin.); l'antipyrine ferme le rein. La chute de la température s'accompagne

(1) On sait que l'antipyrine est couramment employée comme traitement de l'incontinence nocturne d'urine, où elle agit en *fermant* le rein.

de sueurs très pénibles donnant au malade une sensation de faiblesse extrême. Du côté de la peau, on a observé les éruptions les plus diverses et leur fréquence est telle que l'antipyrine, a-t-on pu dire, présente « à cet égard une véritable spécialité ». Notons aussi, avec ARNOZAN, qu'« un agent capable d'apporter de telles perturbations dans les phénomènes intimes de la nutrition est de nature dans bien des cas à dépasser le but qu'on lui a assigné », qu'il peut par une défervescence exagérée amener des accidents graves d'hypothermie et de collapsus et concluons qu'en raison de ces manifestations secondaires fâcheuses l'antipyrine a été à bon droit dépossédée peu à peu de son rôle antipyrétique.

Pyramidon. — Dérivé de l'antipyrine il en possède les propriétés renforcées ; au point de vue antipyrétique, par l'introduction d'un nouveau groupement amidé ; au point de vue analgésique, par l'introduction de nouveaux groupements méthylés. De ce fait, le pyramidon agit à dose trois fois moindre que l'antipyrine. Son action antipyrétique, comme celle de cette dernière, est certaine. Malheureusement, il présente à peu près les mêmes inconvénients, bien qu'il ait paru influencer un peu moins la nutrition et provoquer moins fréquemment des éruptions. Il provoque des sueurs profuses extrêmement abondantes et souvent dangereuses. C'est du reste un analgésique de premier ordre.

Acétanilide. — Ce corps possède des propriétés

antipyrétiques énergiques. Son action est sûre, elle est rapide (1 h.), mais brusque et d'une durée assez courte (3 à 4 h.).

Par contre, l'acétanilide influence très défavorablement le sang ; en sa présence, il y a production de méthémoglobine. (Lépine et Leclerc.) Son usage, même modéré, détermine une cyanose caractéristique, un affaiblissement croissant, avec pâleur de cire, parfois des accidents graves de collapsus. C'est en somme un produit très délicat à manier ; aussi a-t-on renoncé presque complètement à son usage dans les pyrexies.

Phénacétine. — Dérivé de l'acétanilide, elle n'a d'autre mérite que d'agir avec un peu moins de brusquerie (2 h.). Elle aussi, quoi qu'on en ait pu dire, provoque de la cyanose, puis une anémie excessive et dangereuse. (A. Robin.) Elle est à rejeter comme antipyrétique.

Cryogénine. — Tels sont les principaux antipyrétiques encore en usage, avec lesquels la cryogénine allait entrer en comparaison. Théoriquement, le nouveau médicament, nous l'avons vu par ses propriétés physiologiques, était très supérieur à ses devanciers. Mais en thérapeutique, l'expérimentation ne peut fournir que de vagues indications, la clinique seule permet de juger un remède. Quelle allait être la sûreté d'action de la cryogénine à l'égard des diverses pyrexies ? N'avait-on point vu l'antipyrine, l'acétanilide, le pyramidon, la phénacétine, etc., eux

aussi presque inoffensifs chez le sujet bien portant, utilisés encore avec beaucoup moins de dangers comme analgésiques, provoquer des accidents graves, même à doses minimales, chez les sujets fébricitants ? Qu'allait devenir cette absence presque complète de toxicité de la cryogénine constatée chez le sujet sain ?

Eloignés comme nous le sommes par une expérience de 8 années des enthousiasmes et des craintes du début, nous pouvons, à l'heure actuelle, jeter un coup d'œil d'ensemble sur les résultats obtenus et répondre à ces diverses questions en toute sécurité et en toute franchise.

Voyons d'abord comment s'est comporté le médicament dans les diverses pyrexies où il a été utilisé.

La Cryogénine dans la fièvre des tuberculeux. — Dans l'évolution de la tuberculose la fièvre constitue, sinon un symptôme capital, du moins un accident des plus fâcheux, tant par la sensation de malaise qu'elle provoque chez le malade, que par l'obstacle qu'elle apporte au traitement rationnel de la maladie par la cure d'aération et de suralimentation. Aussi, parmi les préoccupations des cliniciens, celle de combattre cette fièvre a-t-elle toujours occupé l'un des premiers rangs. Tous les moyens hygiéniques ou diététiques depuis la cure de repos absolu jusqu'à la suralimentation par le sucre ; tous les agents antipyrétiques depuis les salicylates préconisés comme spécifiques par Jaccoud jusqu'aux badigeonnages de gaïacol de Bard et Courmont y ont été successivement employés, puis peu à peu abandonnés, les uns

trop souvent inefficaces, les autres trop souvent dangereux, plus dangereux que la fièvre elle-même.

Plus que pour tout autre pyrexie en effet, l'antipyrétique de choix dans la fièvre tuberculeuse doit répondre aux qualités idéales. Il s'agit d'une maladie de longue haleine, le médicament doit être longtemps continué ; il doit être d'une administration facile, avoir une action sûre, rapide et prolongée ; il doit respecter l'intégrité des voies digestives si nécessaire à la suralimentation ; il doit être d'une innocuité absolue vis-à-vis de l'économie générale, ne pas provoquer d'accidents nuisibles, limiter en somme son action à l'antipyrèse.

Aussi la cryogénine qui, d'après l'expérimentation, semblait être, parmi les antipyrétiques connus, celui réunissant le plus de qualités fut-elle, dès son apparition, utilisée contre la fièvre tuberculeuse et depuis les premières observations du Docteur Dumarest, du Docteur Gélibert, et du Professeur Carrière on ne compte plus les travaux, tous concordants, rapportant les succès remportés par elle dans cette lutte.

Au point de vue de la sûreté de l'action les premiers auteurs avaient apporté quelques restrictions ; action sûre dans les formes chroniques à la première et à la deuxième période ; action incertaine à la période et dans les formes subaiguës ; action nulle dans les formes aiguës. Cependant, dès 1903, MM. Combe-male et Liénard écrivaient : « Il ne nous semble pas qu'entre les tuberculeux aux premières périodes et les tuberculeux hectiques, la cryogénine ait une différence

d'action si marquée que l'écrivent MM. Dumarest et Carrière ». En 1907, M. le Professeur Spiss, d'Alger dans une communication à la Société de Thérapeutique de Paris, communication basée sur l'observation de plus de 200 cas, a ramené cette divergence à une simple question de posologie et nous a montré que « la fièvre des tuberculeux pulmonaires, soit au début, soit à la fin de la maladie ne résiste pas à la cryogénine donnée à dose convenable et au moment favorable. « Quand aux formes subaiguës et aiguës, si la cryogénine n'y fait pas toujours disparaître la fièvre, elle l'atténue dans une large mesure et procure aux malades une sensation de bien-être qui la fera réclamer par le patient en ayant usé une fois ; aussi comme le conseillait déjà Dumarest, « dans ces formes, la cryogénine sera utilement employée. »

C'est de trente minutes (Rousseau) à trois quarts d'heure (Carrière) après l'administration qu'apparaît la défervescence. Celle-ci se fait en lysis, sans brusquerie, et n'est complète que deux à quatre heures après (Demürger, Rousseau). La durée dépasse celle de tous les antipyrétiques connus, quinze à vingt-quatre heures (Carrière) et jusqu'à trente-six et quarante-huit heures lorsqu'il y a eu des administrations pendant plusieurs jours de suite (Demürger). « La réascension est lente, progressive, sans à coup » (Carrière).

A part quelques sueurs ne se produisant du reste qu'au moment des premières administrations, tous les auteurs sont unanimes à reconnaître l'innocuité absolue du produit, même après un usage prolongé.

Les voies digestives, le sang, le cœur, la nutrition, le rein sont absolument respectés chez le fibricitant tuberculeux comme chez le sujet sain.

Bien plus l'usage du médicament influence d'une façon très heureuse l'état moral et physique des malades. On a rapporté le cas de tuberculeux chez qui l'usage de la cryogénine était devenu un besoin tel qu'ils ne purent en être déshabitués. C'est que les malades, nous dit Dobrycki « après l'emploi de la cryogénine se sentent beaucoup mieux qu'après l'usage des autres antipyrétiques. On se sent autre, disent-ils, après l'emploi du pyramidon qu'après celui de la cryogénine. » Tous les malades sont unanimes à reconnaître cette sensation de bien-être procurée par le médicament et beaucoup en bénéficient au point de vue physique à un tel point qu'on a voulu voir dans la cryogénine un véritable spécifique de la tuberculose. Nous ne saurions trop nous élever contre cet enthousiasme exagéré et contre un point de vue qui, théoriquement ou pratiquement, n'est point soutenable. Qu'un malade démoralisé comme le sont tous les tuberculeux, reprend espoir en constatant la disparition de sa fièvre ; que la disparition de cette fièvre rende l'alimentation et la suralimentation plus faciles : que l'organisme soit de ce fait plus apte à utiliser ses forces défensives naturelles et qu'il en résulte une amélioration de l'état général et même de l'état local, cela nous paraît incontestable et tout à fait rationnel, mais « rien n'autorise à dire que la cryogénine ait une action spécifique sur les lésions tuberculeuses, ni même sur la fièvre des tuberculeux »

(Crespin) ; « elle n'agit en rien sur la maladie elle-même, sur le parcours morbide bacillaire dont l'évolution n'est en rien modifiée ; ou du moins si elle l'est ce n'est que secondairement par suite de la suppression d'un symptôme particulièrement pénible, incommode et épuisant. Elle s'adresse au symptôme fièvre et rien qu'à lui. » (Martinet). Ce n'est donc qu'un adjuvant, mais un adjuvant de choix, tant en raison de son efficacité qu'en raison de son innocuité absolue.

Pour agir sûrement et sans danger contre la fièvre des tuberculeux, la cryogénine demande à être employée avec quelques précautions relatives au moment où l'on doit l'administrer et à la dose à laquelle on doit l'utiliser.

La fièvre tuberculeuse, tout au moins dans sa forme habituelle, est une fièvre intermittente avec accès survenant généralement dans la soirée. La connaissance du moment où se produisent ces accès est fort importante à obtenir, ce qui est du reste assez facile, même à défaut d'un relevé soigneux de la température, par le simple interrogatoire des malades. Nous savons en effet que la défervescence cherchée par l'emploi de la cryogénine ne s'obtient d'une façon complète que de une à deux heures après l'ingestion du médicament. Si donc on ne le donne qu'au début de l'accès ou pendant cet accès, l'effet cherché sera tardif et le tracé thermique sera représenté par une ascension en crochet, puis par un plateau et enfin par une descente brusque ou progressive.

On n'obtiendra donc ainsi qu'une atténuation dans la durée et la hauteur de l'accès fébrile. Au contraire,

comme l'avait déjà montré Carrière et comme l'a prouvé plus récemment le Docteur Crespin, si on donne la cryogénine de une à deux heures avant le moment présumé de l'accès, on arrive à supprimer complètement ce dernier. En un mot « le moment favorable pour administrer le médicament se place dans la période qui précède la montée fébrile. » (Crespin).

La dose à employer pour obtenir un tel résultat est fort variable suivant les cas. Entre les doses limites de 0 gr. 25 préconisées au début par Dumarest et celles de 2 gr. 50 employées actuellement par Crespin, il y a évidemment place pour un sage éclectisme. Bien que ce dernier auteur « n'ait jamais observé de malaise imputable à la cryogénine administrée à cette dose », bien que pour lui « les tuberculeux pulmonaires paraissent avoir une tolérance plus marquée pour le médicament que les autres malades », nous croyons qu'une dose de un gramme administrée à propos est largement suffisante dans la généralité des cas et qu'on agira sagement en réservant les doses progressivement supérieures aux cas manifestement rebelles à cette dose d'essai.

Nous savons d'autre part que la cryogénine s'élimine lentement. Aussi, autant pour éviter une accumulation réelle qu'une accoutumance hypothétique, il est sage, après une première prise massive de diminuer progressivement les doses et même, de temps à autre, de suspendre pendant trois ou quatre jours l'usage du médicament pour permettre à l'organisme de se libérer de sa surcharge.

Tels sont, consacrés par l'usage, le mode d'action et le mode d'emploi de la cryogénine dans la fièvre des tuberculeux, pyrexie où, d'un avis unanime, elle exerce véritablement une action élective et dont elle constitue le médicament de choix.

La Cryogénine dans la fièvre typhoïde. — Nous n'entreprendrons point de discuter sur l'opportunité de combattre la fièvre dans la dothiéntérie. Il est hors de conteste que l'hyperthermie prolongée que l'on y observe, si elle ne crée pas de toutes pièces la plupart des complications de la maladie, aide pour le moins à leur production en favorisant l'action des toxines typhiques, en coagulant la myosine et en déterminant par là diverses dégénérescences plus particulièrement marquées sur le système musculaire et surtout le cœur. En pratique on a toujours entrepris la lutte contre cette hyperthermie et, en attendant la réalisation du sérum curateur, c'est encore contre elle que nous devons agir.

La quinine a été pendant de longues années le médicament auquel on avait recours à cet effet. Préconisé en 1840 par Broqua de Mirande, cet antipyrétique n'avait contre la fièvre typhoïde qu'une action des plus faibles ; la meilleure preuve en est dans les doses couramment employées et qui variaient de 2 gr. à 5 gr. pro die (Monneret). Les accidents causés par un tel abus, l'action fâcheuse exercée sur le cœur par le médicament, une compréhension plus exacte de son mode d'action à la suite des découvertes de Laveran, l'apparition de nouveaux agents antithermiques firent bientôt, dans le traite-

ment de la typhoïde, passer la quinine au second plan.

C'est vers 1877-1880, en France tout au moins, qu'à la suite des travaux de Jaccoud, de Lépine, l'acide salicylique et son dérivé le salicylate de soude firent leur apparition dans le traitement des pyrexies. Théoriquement ce médicament se présentait avec un double avantage, satisfaisant à la fois les partisans d'une antiseptie intestinale directe et les partisans de l'antithermie. Les résultats pratiques furent malheureusement loin de répondre aux prévisions. Comme antiseptique intestinal il se montra ni plus ni moins actif que ses devanciers ou ses successeurs : l'eau chlorée, l'eau sulfo-carbonée de Dujardin-Beaumont, le sublimé de Rondot, l'iodoforme et le charbon de Bouchard, le benzoate de soude de Robin, etc. Comme antithermique il fut loin d'avoir, dans la typhoïde, une action aussi nette et aussi franche que dans le rhumatisme articulaire. Il présentait du reste des manifestations accessoires particulièrement fâcheuses : action irritante sur le tube digestif favorisant les hémorragies, action congestive sur le foie et le rein, action excitante sur le cœur et le cerveau, troubles subjectifs sensoriels, sueurs profuses et éruptions cutanées.

Au surplus apparaissaient à ce moment d'autres agents antipyrétiques contre lesquels l'acide salicylique ne pouvait soutenir la lutte. Ce furent d'une part les divers antipyrétiques analgésiques que nous avons précédemment passés en revue, et d'autre part la méthode de Brandt apportée en France par Glé-

nard et vulgarisée par l'école lyonnaise, en particulier par Bouveret et Tripier dans un travail paru en 1880.

La lutte se trouvait ainsi circonscrite entre des médicaments dont nous avons envisagé précédemment les inconvénients : action fâcheuse sur le sang et la nutrition, action particulièrement nuisible dans la fièvre typhoïde sur le cœur et le rein déjà touchés par la maladie, et les bains froids qui présentaient sur eux d'incontestables avantages. C'est ainsi que peu à peu, mais non sans difficultés, la méthode de Brandt, plus ou moins modifiée, a fini par triompher à peu près partout.

Et pourtant, sans vouloir faire le procès de cette méthode qui fut à son heure un réel progrès thérapeutique, il nous est permis de dire qu'elle ne répond point toujours à tous les desiderata et qu'elle n'est pas exempte de tout inconvénient et de tout danger. Les bains froids sont d'une application délicate et difficile et ils exigent des conditions particulières d'installation et de personnel qui ne peuvent guère être réalisées que dans un service hospitalier ou dans une clientèle privilégiée ; ils procurent au patient une sensation des plus pénibles et rencontrent assez souvent des répugnances invincibles ; ils influencent toujours très fortement le cœur et dans les cas surtout où celui-ci est déjà touché par l'infection, il n'est pas exceptionnel de les voir déterminer des syncopes parfois mortelles. Les contre-indications enfin sont assez nombreuses : il faut agir avec prudence chez les enfants et chez les vieillards ; en cas

de phtisie pulmonaire, de pleurésie, de lésions organiques ou infectieuses du cœur ou du péricarde, de péritonite, d'hémorragies intestinales, de néphrite aiguë ou chronique, de lésions organiques des centres nerveux il est formellement indiqué de s'abstenir complètement des bains froids.

En somme, tant en raison des difficultés rencontrées dans son application que des contre-indications formelles à son emploi, la méthode de Brandt laissait place à une autre médication antipyrétique. C'est dans ces cas, plutôt défavorables, que la cryogénine fut tout d'abord expérimentée dans la fièvre typhoïde.

Et pourtant, depuis les premières observations publiées par Carrière et Demürger en 1902-1903, on ne compte plus les succès que le médicament a trouvés dans cette voie et, à l'heure actuelle, il est permis de dire sinon « que le produit est appelé à détrôner tout autre médication dans cette maladie » (Docteur Marini), du moins qu'il est mieux qu'un pis-aller et qu'il peut soutenir la comparaison avec la médication courante par les bains froids.

L'action de la cryogénine dans la fièvre typhoïde est en effet une action sûre et constante; à tel point que l'on a pu dire, comme pour la fièvre tuberculeuse, qu'elle a sur cette pyrexie une action spécifique (Méline, Boutteville). La chute thermique est rapide et complète en moins de deux heures (Martinet); elle est très marquée et atteint ordinairement 1°5 à 2° (Carrière, Demürger, Martinet, Sègre); elle est prolongée et peut persister pendant quarante-huit

heures (Carrière, Martinet). La réascension thermique est progressive et sans brusquerie.

Comme chez l'individu sain, comme chez le tuberculeux fébricitant, l'action reste limitée à l'antipyrèse. A part une observation d'éruption cutanée sans gravité aucune, citée par Carrière, et quelques sueurs du reste moins accentuées qu'avec n'importe quel autre antipyrétique, on n'a jamais noté des manifestations accessoires fâcheuses : les voies digestives, le cœur, le rein ne sont aucunement influencés ; « on n'a pas observé de modifications portant sur le nombre, la qualité, la forme des globules rouges » (Sègre).

Au contraire la plupart des auteurs notent, de la part des malades, l'expression d'une sensation d'euphorie particulière. « Quelques heures après son administration, écrit le Docteur Marini, ce produit procure au patient un bien-être remarquable, contrairement à l'antipyrine qui engendre une angoisse précordiale, précédant une transpiration abondante et un abattement notable. »

Grâce à la cryogénine on peut donc d'une façon certaine et sans danger « faire évoluer une fièvre typhoïde avec une température inférieure à 38° pendant toute sa durée » (Carrière, Demürger).

Quel bénéfice en retirera le malade au point de vue de l'évolution de sa maladie ? Il est vraisemblable que le processus morbide en lui-même n'est nullement influencé (Carrière, Martinet) ; mais il est aussi logique d'admettre, comme pour la méthode de Brandt, que grâce à l'absence d'hyperthermie « bien des complications sont évitées, bien des convales-

cences écourtées » (Marini). Quant à la diminution de la mortalité qui doit en résulter, elle ne peut se juger que par une statistique consciencieuse échelonnée sur plusieurs années et basée sur de nombreux cas ; c'est donc un travail à faire et une question sur laquelle, pour le moment du moins, on ne peut donner qu'une impression favorable.

C'est dans l'application du traitement qu'apparaît surtout la supériorité de la médication par la cryogénine. L'action du médicament est en effet prolongée et une administration quotidienne et parfois bi-quodienne (Martinet) est en général suffisante pour maintenir la température au-dessous de de 38°. Le malade a donc l'avantage précieux d'échapper à des manœuvres thérapeutiques incessantes et de pouvoir profiter en paix d'un repos éminemment favorable. On emploiera pendant le premier et parfois le deuxième jour une dose massive de 1 gr. pro die que l'on diminuera progressivement les jours suivants et pour entretenir d'une façon constante l'action thérapeutique on divisera cette dose journalière en deux prises à ingérer, l'une le matin et l'autre le soir.

En résumé, l'emploi de la cryogénine dans la fièvre typhoïde nous apparaît comme une médication sûre et présentant moins de dangers et même de nombreux avantages sur la médication par les bains froids. C'est donc à elle que l'on aura de préférence recours lorsque, en raison d'impossibilités matérielles ou contre-indications, la méthode de Brandt sera inapplicable. Peut-être, et nous en sommes person-

nellement convaincus, y aurait-il même avantage à la substituer peu à peu et complètement à cette dernière. Des statistiques sérieusement établies ne tarderont pas, nous l'espérons, à prouver la légitimité de cette hypothèse dont, pour le moment du moins, nous ne pouvons que pressentir le bien fondé.

La Cryogénine dans les autres pyrexies. — En dehors de la fièvre tuberculeuse et de la fièvre typhoïde où elle semble agir d'une façon véritablement élective, la cryogénine a été expérimentée dans la plupart des autres pyrexies. Nous n'entreprendrons point de passer en revue tous les cas où elle a été employée et nous nous bornerons à des considérations d'ensemble sur les résultats obtenus.

D'une façon générale ces résultats sont plus variables, moins certains que dans les pyrexies précédentes. Ceci du reste n'est point pour nous surprendre : cette circonstance d'action s'observe avec tous les antithermiques. Faut-il voir là, comme on l'a prétendu une véritable spécificité d'action du produit à l'égard de certaines fièvres ? Faut-il y avoir au contraire la preuve d'une activité différente de la part des diverses toxines pyrétogènes ? Le champ est ouvert aux hypothèses ; la dernière nous semble pourtant plus rationnelle et plus en rapport avec les faits observés.

C'est en effet dans les infections particulièrement aiguës que les résultats sont les moins constants et les moins marqués. Dans un cas d'ictère grave en particulier, l'effet du médicament fut absolument

nul (Carrière). Dans d'autres rapportés par Carrière, Boy-Teissier et Bruneau, Demürger, Martinet, Sègre, comme les angines, les endocardites aiguës, les fièvres urineuses, si l'effet cherché est obtenu, il faut dire qu'il est généralement peu marqué (0° 2 à 0° 8), éphémère et beaucoup moins prolongé que dans la fièvre tuberculeuse et dans la fièvre typhoïde. Au contraire dans l'embarras gastrique fébrile, les entérites aiguës de l'enfance, les ictères infectieux, la grippe, certains cas d'impaludisme, la fièvre hystérique, la fièvre chlorrtique, les septicémies, les fièvres de suppuration, les oreillons, l'érysipèle, certains cas de rhumatisme articulaire aigu, le purpura aigu infectieux, l'action antithermique du médicament est des plus nettes, des plus sûres et rappelle en tout point ce que nous en avons dit aux paragraphes précédents.

On voit par là que, sans être une panacée universelle, la cryogénine présente un bilan des plus favorables et qu'au point de vue de la sûreté de l'action elle peut entrer en comparaison avec les autres agents antithermiques. Mais ce par quoi elle se distingue de ces derniers, ce par quoi elle les surpasse tous, c'est par l'innocuité absolue de son action et une absence vraiment remarquable de toute manifestation accessoire fâcheuse. C'est avant tout, comme l'ont écrit Combemale et Liénard « un antithermique honnête, sans éclat, mais sans trahison », et c'est à ce titre surtout qu'elle constitue, à l'heure actuelle encore, l'antipyretique idéal.

Les doses à employer dans ces pyrexies ordinaires

nous paraissent, sans inconvénient et avec tout avantage, devoir être un peu plus élevées que dans la fièvre tuberculeuse et la fièvre typhoïde. La médication y est presque toujours de courte durée, il y a donc intérêt à obtenir rapidement l'effet cherché. C'est ainsi que dans 2 cas d'érysypèle, 5 cas de grippe, 2 cas d'angine et 1 cas de congestion pulmonaire nous avons donné avec tout avantage de 1 gr. 50 à 2 grammes *pro die* comme première dose ; l'effet obtenu étant ensuite poursuivi avec une dose moitié moindre.

Dans le paludisme et le rhumatisme articulaire aigu, au lieu d'essayer la substitution de la cryogénine à la quinine et au salicylate de soude, médicament réellement spécifique, nous croyons plus rationnel et plus sage de recourir à une méthode d'association qui nous a été indiquée par M. le Docteur Boutteville et qui nous a personnellement donné un résultat remarquable dans un cas de rhumatisme articulaire aigu. Dans ces deux affections, nous l'avons vu, la cryogénine employée seule ne donne que des résultats incertains et dans chacune d'elle le médicament spécifique, pour être actif, doit être administré à doses souvent nocives et toujours difficilement tolérées par le patient : de 1 à 4 grammes de quinine dans le paludisme, de 6 à 8 grammes de salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu. Or, en réduisant la dose du médicament spécifique à 0 gr. 25 pour la quinine, à 1 gramme pour le salicylate de soude et en y associant 0 gr. 50 de cryogénine à titre d'antithermique analgésique, on

évite tout d'abord les inconvénients trop connus de la quinine et du salicylate de soude employés à des doses excessives, et l'on obtient des résultats thérapeutiques véritablement surprenants.

Conclusions. — 1° Comme sûreté et rapidité d'action, la cryogénine ne le cède donc en rien aux autres agents antipyrétiques ;

2° Elle leur est manifestement supérieure par la durée de la défervescence qu'elle provoque, et surtout par une absence presque complète de manifestations secondaires fâcheuses ;

3° Elle présente une action véritablement élective à l'égard de la fièvre des tuberculeux et de la fièvre typhoïde ;

4° On la conseillera avec avantage dans toutes les autres pyrexies où l'on jugera utile de provoquer une défervescence, et où elle n'a absolument aucune contre-indication.

C'est en un mot l'antipyrétique de choix.

CHAPITRE III

La Cryogénine analgésique

La cryogénine a paru pendant longtemps occuper une place à part parmi les médicaments de même ordre. Ces derniers en effet, en dehors de leur action antipyrétique, possèdent une action sédative des plus nettes sur les sensations douloureuses et méritent de ce fait le nom d'antithermiques analgésiques, sous lequel ils forment un groupe thérapeutique important.

L'explication de cette double action a donné lieu à bien des hypothèses dont aucune n'est encore, à l'heure actuelle, expérimentalement démontrée. On admet généralement que ces médicaments exercent directement leur action sur les centres nerveux et que leur double propriété d'abaisser la température et de calmer la douleur est due à des rapports étroits, peut-être même à une fusion complète en certains points, des centres sensitifs et des centres thermiques dans le système nerveux. « Les véritables antithermiques, dit Lépine, sont des nervins, et c'est

parce que nervins qu'ils sont antipyrétiques. » Laborde accentue même cette opinion en disant : « Tout modérateur thermique est nécessairement un modérateur des actes nerveux sensitifs, tout antithermique vrai est un analgésique. »

La cryogénine fut néanmoins présentée au début comme un antipyrétique pur et mû par une haute probité scientifique, se basant uniquement sur leurs résultats expérimentaux, MM. Lumière et Chevrotier disaient dans leur communication à l'Académie des sciences de juillet 1902 : « La cryogénine ne possède aucune propriété anodine, analgésique ou hypnotique, bien qu'elle se range dans la catégorie des antithermiques nervins. »

Et pourtant, l'histoire thérapeutique est remplie de faits nous montrant que l'expérimentation ne suffit point à elle seule pour juger de la valeur d'un médicament et que l'on ne peut conclure de son action physiologique chez l'animal et l'homme sains à son action thérapeutique chez l'animal et l'homme malades. Les exemples abondent ; rappelons seulement que rien dans les propriétés physiologiques de l'antipyrine ne pouvait faire prévoir son action antipyrétique, et surtout son action analgésique qui fut une véritable surprise clinique et que la cryogénine elle-même, dénuée de toute propriété antithermique, s'était montrée un antipyrétique de premier ordre chez le cobaye fébricitant.

C'est qu'à l'expérimentation physiologique doit se joindre l'expérimentation thérapeutique et que cette dernière, réalisable chez l'animal lorsqu'il s'agit

d'un symptôme objectif matériellement constatable, comme la fièvre, devient complètement impossible lorsqu'il s'agit d'un symptôme subjectif comme la douleur. La clinique seule permet d'accorder ou de refuser une valeur analgésique à un médicament, et si les chimistes et les physiologistes promoteurs de la cryogénine étaient autorisés, de par leurs expériences, à lui reconnaître des propriétés antipyrétiques remarquables, leurs conclusions tendant à lui refuser tout autre propriété anodine, analgésique ou hypnotique étaient pour le moins prématurées.

En fait, l'opinion émise par MM. Lumière et Chevrotier fut adoptée sans contrôle par la plupart des cliniciens qui expérimentèrent le médicament : Boy-Teynier et Bruneau. Combemale, Rousseau, Martinet, etc., et dans le premier travail clinique paru sur la cryogénine, le Docteur Dumarest se croyait autorisé à conclure : « Bien que le médicament opère à la façon des antithermiques nervins, il ne possède aucune propriété anodyne, analgésique ou hypnotique, contrairement à l'opinion de Laborde qui considère l'action antipyrétique comme solidaire d'une modération de la sensibilité. »

Certains auteurs, et non des moindres, apportaient pourtant des faits théoriques et cliniques des plus probants à l'encontre de cette manière de voir trop exclusive. Dès le début de 1903, le Professeur Carrière, de Lille, passant en revue les diverses hypothèses émises pour expliquer le mode d'action des antipyrétiques montrait théoriquement

que la cryogénine, étant dépourvue de toute action nocive, n'influençant en rien la nutrition, n'altérant nullement la composition du sang, ne pouvait agir sur la température fébrile que par une influence directe sur les centres nerveux. Il prouvait expérimentalement cette manière de voir en répétant l'expérience de Girard, de Genève. « Nous avons pu nous convaincre, écrivait-il, qu'une piqûre antiseptique de la région antérieure et inférieure des corps opto-striés détermine une forte élévation de la température pendant trente-six à quarante-huit heures. L'ingestion par la sonde de 0 gr. 25 de cryogénine ramène la température à la normale. Si une heure avant la piqûre on fait ingérer 0 gr. 25 de cryogénine, l'élévation thermique ne se produit pas. » La cryogénine agit donc bien par l'intermédiaire des centres nerveux; son mode d'action présente ainsi une analogie complète avec celui des autres antipyrétiques, et rien dans l'état actuel de nos connaissances n'eût expliqué une différence aussi marquée d'action thérapeutique.

En fait, ayant cliniquement constaté la diminution des douleurs dans les cas de rhumatisme articulaire aigu et celle des douleurs erratiques dans les cas de tuberculose où il avait ordonné la cryogénine, le Professeur Carrière concluait d'une façon formelle à l'action analgésique du médicament.

Presque en même temps, le Docteur Poncet, dans une série de communications à la Société nationale de médecine de Lyon et dans diverses publications,

proclamait hautement les propriétés analgésiques de la cryogénine dans le rhumatisme tuberculeux.

Ces constatations cliniques furent malheureusement méconnues, presque combattues par les promoteurs du médicament et ne sortaient point du cadre où elles avaient pris naissance. La cryogénine restait un antipyrétique pur et lorsque par hasard son administration, dans une affection fébrile, faisait disparaître des douleurs concomitantes on s'ingéniait, pour ne pas admettre l'évidence, à en trouver une explication plausible. Nous n'en citerons qu'un exemple emprunté à la thèse de Demürger. « Bien que, écrivait-il, les divers auteurs qui se sont occupés de la cryogénine n'aient pas admis qu'à côté de son action antipyrétique elle puisse avoir une action analgésique, il semble qu'ici (2 cas d'érysypèle) elle ait fait disparaître les douleurs. Cependant, se hâtait-il d'ajouter, cette cessation de la céphalée, de la sensation de courbature peut être mise sur le compte de la sédation de la fièvre. »

En somme, à part quelques praticiens instruits par leur expérience personnelle des propriétés analgésiques du médicament, personne n'utilisait la cryogénine d'une façon spéciale contre l'élément douleur. Ce n'est qu'en 1908, à la suite d'une communication du Docteur Odilon-Martin, à la Société de thérapeutique de Paris, communication basée sur plus de 60 cas, que les propriétés analgésiques de la cryogénine ont été, pourrions-nous dire, officiellement admises. « J'ai essayé méthodiquement le médicament, dit l'auteur, dans une série de cas assez variés où

l'on trouvait l'indication formelle d'une médication sédative et analgésique : migraine, céphalée des neuro-arthritiques; névralgies diverses, notamment névralgies dentaires ayant résisté à l'extraction de racines suivie de la mise en état de la bouche; névralgies à frigore siégeant à la tête (tempe, nuque), au thorax; pleurodynie; douleurs rhumatismales chroniques parfois très violentes et très fréquentes; manifestations douloureuses de la grippe (lumbago, courbature générale), etc. De tous les cas que j'ai observés je peux conclure ceci : la cryogénine est un analgésique et sédatif de grande valeur, susceptible de provoquer, dans la généralité des cas, une suppression complète des manifestations douloureuses et exempté de tout inconvénient. »

La cryogénine rentrait ainsi dans le groupe des antipyrétiques analgésiques d'où, jusqu'alors, la reconnaissance de son action sédative sur la douleur l'avait fait exclure. C'est à l'appui de cette thèse qu'à la suite du Professeur Carrière, du Professeur Poncet, du Docteur Odilon Martin, nous avons consacré ce modeste travail. Renseigné déjà par l'étude des propriétés physiques, pharmacodynamiques et antipyrétiques du médicament, sur son absence complète de toxicité et son innocuité absolue, aussi bien chez le malade fébricitant que chez l'homme sain, nous avons pu de suite et sans crainte administrer la cryogénine à des doses souvent élevées, dans les algies les plus diverses.

Rien en effet n'est plus fréquent en clinique que le symptôme douleur, et aucune espèce de médicament

ne trouve d'applications plus étendues et plus variées qu'un médicament analgésique. On peut discuter sur l'utilité de combattre la fièvre ; la nécessité de combattre la douleur est une question qui ne se pose même pas, et le malade y pourvoit souvent lui-même à défaut du médecin.

Pour obtenir une sédation de cette sensibilité morbide, la thérapeutique nous offre un grand nombre d'agents médicamenteux que l'on peut classer en deux grands groupes, d'après leur mode d'action. Les uns agissent sur la sensibilité générale, provoquent le sommeil et suppriment complètement de ce fait les perceptions sensibles ; ce sont les hypnotiques. Les autres semblent au contraire respecter la sensibilité physiologique et limiter leur action à la sensibilité morbide douloureuse ; ce sont les analgésiques proprement dits. Les premiers ont une action sûre, rapide et profonde ; les deuxièmes une action plus incertaine, moins rapide, et surtout beaucoup moins énergique, presque superficielle.

Chacun de ces groupes répond donc en pratique à des indications différentes. S'il s'agit d'une douleur d'une violence extrême qu'il faut combattre avec rapidité et certitude, comme une colique hépatique ou une colique néphrétique ; s'il s'agit d'une douleur compliquant une maladie dont l'évolution est fatale, et où il importe peu de conserver au patient l'intégrité de ses fonctions psychiques, comme le cancer, c'est évidemment aux hypnotiques, et en particulier à la morphine que l'on aura de préférence recours. S'il s'agit au contraire d'une douleur modérée et passa-

gère, comme une migraine, d'une douleur compliquant une maladie de longue durée, mais n'impliquant pas une déchéance absolue de l'organisme, comme une névralgie sciatique, un rhumatisme chronique, les analgésiques seront de beaucoup préférables.

Les hypnotiques présentent en effet de multiples inconvénients : suppression de toute vie active, toxicité élevée rendant leur maniement difficile, accoutumance rapide, habitude fréquente conduisant à des manies redoutables. Leur usage doit donc être limité à des cas tout particuliers, et c'est aux analgésiques que l'on a le plus ordinairement recours.

Un bon analgésique doit donc avoir, autant que possible, une action sûre, rapide, prolongée; il doit limiter son action à l'élément douleur, et en tout cas être exempt de toute manifestation secondaire fâcheuse.

Nous avons passé en revue la plupart de ces agents en parlant de leurs propriétés antipyrétiques, et nous avons vu que tous, à ce dernier point de vue, présentent des inconvénients assez graves pour les faire exclure de la médication antithermique.

Chose curieuse, ces inconvénients s'atténuent beaucoup lorsque, en dehors de toute hyperthermie, on emploie ces médicaments comme analgésiques. Cette atténuation porte principalement sur les menaces de collapsus et sur les modifications qu'ils font souvent subir au sang, mais tous les autres inconvénients subsistent. L'antipyrine et le pyramidon peuvent surtout provoquer, surtout après un usage

prolongé, des troubles gastriques fort pénibles ; leur action néfaste sur la nutrition et sur le rein est encore des plus sensibles ; ils conservent surtout leur triste privilège de provoquer, en vertu d'idiosyncrasies difficiles à prévoir, les éruptions cutanées les plus diverses : plaques d'urticaire, exanthèmes scarlatiniformes, taches mélanodermiques, et même bulles pemphigoïdes ; enfin leur abus, et les malades abusent souvent des analgésiques, peut « amener à des troubles intellectuels graves et définitifs ». (Arnozan). L'acétaniline et la phénacétine influencent encore défavorablement le sang, provoquent à la longue de l'anémie et de la cyanose, et sont d'un maniement si difficile en raison de leur toxicité qu'il y a tout intérêt à les proscrire d'une médication aussi courante que la médication analgésique.

En somme le médicament analgésique idéal était encore à chercher, car aucun de ceux qui étaient en usage n'était exempt de toute manifestation secondaire fâcheuse. C'est dans l'espoir de le trouver que nous avons expérimenté la cryogénine, en tant qu'analgésique, et les observations que nous avons aujourd'hui l'honneur de présenter semblent prouver que cet espoir n'a pas été déçu.

Ces observations, disons-le dès maintenant, n'ont point la prétention d'englober tous les cas si multiples et si variés où le symptôme douleur peut être constaté ; leur ensemble fort disparate prouve néanmoins, croyons-nous, que la cryogénine peut être employée avec succès dans les affections douloureuses les plus diverses. Pour deux de ces affections

où les propriétés analgésiques de la cryogénine sont depuis longtemps connues, le rhumatisme articulaire aigu et le rhumatisme tuberculeux, nous avons cru bon de consacrer un chapitre spécial où nous rappelons les résultats acquis par les travaux du Professeur Carrière et du Professeur Poncet. La plupart des autres observations sont personnelles et de pratique courante ; la médication analgésique est en effet une médication journalière, excessivement répandue, mais qui, nous l'avons dit, s'adresse surtout à des symptômes fugaces, peu intenses qui ne se rencontrent qu'exceptionnellement dans la clientèle hospitalière, où la médication hypnotique est plus souvent indiquée.

Nous avons, du reste, apporté tous nos soins pour nous mettre à l'abri de toute cause d'erreur dans la constatation des résultats obtenus. Or, avec un symptôme subjectif comme la douleur, les causes d'erreur sont fréquentes, et des résultats mal constatés peuvent être sujets à caution ; aussi ne croyons-nous pas inutile de rapporter les précautions que nous avons prises.

Deux inconvénients ont plus particulièrement attiré notre attention : la suggestion si puissante chez certains sujets nerveux ; l'attribution à la médication de la disparition naturelle de certains symptômes douloureux. Contre le premier nous avons choisi de préférence des malades intelligents, capables d'analyser leurs sensations, de suivre par eux-mêmes l'effet de la médication et de nous rapporter sans interrogatoire suggestionnant les résultats obtenus ; nous

avons évité avec le plus grand soin de présenter le médicament comme un remède héroïque et nous avons au contraire insisté auprès de nos malades pour leur faire comprendre qu'il s'agissait d'un essai portant sur un produit d'une innocuité absolue, mais dont la valeur thérapeutique n'était que soupçonnée. Pour obvier au deuxième inconvénient et vérifier que la sédation de la douleur était bien le fait du médicament, nous avons souvent et volontairement espacé les doses pour permettre à la douleur de reparaitre, quitte à la combattre de suite par une nouvelle administration,

Ces réserves faites, voyons comment s'est comportée la cryogénine dans les diverses affections douloureuses où elle a été employée.

La cryogénine dans le rhumatisme articulaire aigu.

— On connaît l'importance primordiale prise par le salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu à la suite des travaux de G. Sée. Dans cette affection à la fois pyrétique, douloureuse et vraisemblablement infectieuse, le médicament semble agir avec une allure toute spécifique. L'enthousiasme n'est pourtant point unanime et, sans insister sur les cas où le salicylate de soude ne procure qu'un vague soulagement au lieu de la guérison habituelle, sur ceux où les malades ne peuvent tolérer le remède, nous ne saurions oublier que nombre d'autorités médicales comme le Professeur Bondet, comme le Professeur Jaccoud ont accusé le médicament de favoriser les complications cardiaques si redoutables dans cette

affection et que tout le monde, à l'heure actuelle, est d'accord pour le prescrire lorsqu'il y a menaces de complications du côté du cerveau et du rein, en raison de l'action nocive du médicament sur ces deux organes.

C'est dans ces cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications du salicylate de soude que l'on peut recourir à la médication par les antipyrétiques analgésiques. Considérée comme antipyrétique pur, la cryogénine fut néanmoins expérimentée à ce point de vue spécial dans le rhumatisme articulaire aigu. Les résultats obtenus furent à cet égard inférieurs à ce que l'on pouvait attendre : la chute thermique, et le fait, était déjà connu pour les médicaments de même ordre comme l'antipyrine, fut moins nette qu'avec le salicylate et varia de 0°8 à 1°5. Par contre ces essais, nous l'avons dit déjà, permirent au Professeur Carrière de signaler l'action analgésique du médicament « Dans les cas de rhumatisme articulaire aigu que nous avons traités, écrivait-il, les douleurs articulaires ont été notablement calmées par la cryogénine. »

Ces essais ne furent malheureusement pas poursuivis et, il faut bien le dire, l'usage d'un médicament présenté comme antipyrétique pur ne pouvait raisonnablement être préconisé dans une affection où l'hyperthermie est souvent minime, où la douleur est au contraire toujours des plus accentuées.

Nous avons eu, dans deux cas de rhumatisme articulaire aigu, l'occasion de recourir à la cryogénine et cela par deux procédés différents. Nous en donnons ci-dessous les observations :

Observ. I. — Récidive rhumatisme articulaire aigu. Atténuation manifeste des douleurs sans influence de la cryogénine.

OBSERVATION I.

G... J., 27 ans, facteur des postes.

A. H. — Rien de particulier.

A. P. — A 23 ans, étant au régiment, le malade a eu une première attaque de rhumatisme articulaire aigu, qui paraît avoir été d'une gravité toute particulière : phénomènes cérébraux et lésions cardiaques. Après un séjour de 2 mois à l'hôpital militaire, le malade guérit, conservant des lésions pour lesquelles il fut réformé.

Depuis cette époque, c'est-à-dire depuis 4 ans, le malade n'a pas eu à subir de nouvelle poussée rhumatismale. Il jouissait d'une excellente santé, quelques inconvénients dus à ses lésions cardiaques étant mis à part.

1^{er} novembre 1908. — Depuis la veille, sans doute à la suite de fatigues dues à des démarches nécessitées pour son mariage, le malade a été presque subitement repris par des douleurs très violentes au niveau de la cheville et du genou gauches. Il a pu se traîner tant bien que mal à la mairie et à l'église, puis s'est alité mais n'a pu trouver le moindre repos.

Nous sommes appelé le lendemain matin et trouvons un malade pâle, couvert de sueurs à odeur caractéristique.

Les articulations intéressées sont augmentées de volume, comme distendues, rougeâtres. Elles sont le siège de douleurs spontanées et provoquées, excessivement violentes ; le malade ne peut supporter le contact des couvertures ; tout mouvement du membre atteint est impossible.

Le cœur présente les S. de ses lésions anciennes : pointe abaissée et déviée en dehors, zone de matité élargie, souffle systolique, etc.

Les urines sont rares et fortes en couleurs.

Température : 38°,4.

Traitement : Le malade qui, depuis sa première atteinte, a gardé un dégoût profond pour le salicylate, nous déclare qu'il ne peut même plus supporter l'odeur de ce médicament.

Mis ainsi en demeure de recourir à une autre médication, nous recommandons l'application, sur les régions atteintes, d'un liniment calmant, l'enveloppement ouaté de ces régions et conseillons l'essai de la cryogénine à la dose de 1 gr. 50 en trois prises, pour la première journée. Lait, tisanes, etc.

2 novembre 1908. — Le malade se déclare satisfait du traitement. La première prise de cryogénine n'a été suivie d'aucun effet sensible; à la deuxième, les douleurs ont été légèrement atténuées; après la troisième, le malade s'est senti envahi par une demi-torpeur, s'est endormi et a pu reposer quelques heures. La nuit a été beaucoup plus calme que la précédente.

Le gonflement articulaire persiste; les douleurs sont manifestement atténuées; la température a été peu influencée et se trouve encore à 38°; les urines sont toujours rares; les sueurs abondantes. Rien de nouveau du côté du cœur. Le malade ne présente aucun S. nerveux.

Continuation de la cryogénine en réduisant la dose à 1 gr. en 2 prises.

5 novembre 1908. — Nous avons eu des nouvelles journalières du malade, nous montrant que la maladie suivait son cours régulier, sans aggravation et avec une atténuation de plus en plus manifeste du symptôme douleur.

A notre visite, nous trouvons le malade dans un état général satisfaisant. La T. a presque complètement disparu; les sueurs sont moins abondantes; les urines plus copieuses et plus claires; le malade dort quelques heures la nuit.

Les articulations sont toujours tuméfiées mais beaucoup moins rouges. Les douleurs spontanées ont presque disparu; les douleurs provoquées sont moins vives; les mouvements sont encore impossibles.

Réduction de la cryogénine à 0 gr. 50 pro die.

10 novembre 1908. — Le malade nous rapporte que les douleurs ayant quelque peu reparu à la suite de notre dernière visite, il a de lui-même ramené la dose de cryogénine à 1 gr. et s'en est fort bien trouvé.

Depuis, la maladie a rétrocedé avec rapidité et nous trouvons les articulations atteintes revenues presque à un aspect normal; plus de T.; plus de sueurs; plus ou presque plus de douleurs; le malade peut remuer dans son lit; il dort bien; les urines paraissent normales. Il subsiste surtout un peu de pâleur des téguments.

Nous conseillons quelque prudence dans la reprise des mouvements et de l'alimentation et réduisons la cryogénine à 0 gr. 25 pr. d.

15 novembre 1908. — Le malade est levé et se considère lui-même comme définitivement guéri.

Huit jours après il reprenait ses occupations sans incident.

La cryogénine nous semble donc, dans ce cas particulier, avoir eu une action des plus manifestes sur les douleurs du rhumatisme articulaire aigu. Elle ne peut évidemment prétendre à se substituer dans tous les cas au traitement réellement plus actif par le salicylate de soude; mais lorsque ce dernier est impossible ou contre-indiqué, il nous paraît incontestable que la double action antipyrétique et analgésique de la cryogénine peut-être utilisée avec tout avantage.

Autrement intéressante et riche en applications pratiques nous paraît être la méthode d'association imaginée par M. le Docteur Boutteville et indiquée incidemment au chapitre précédent. Nous savons en effet que pour exercer sa triple action antiseptique, analgésique et antipyrétique, le salicylate de soude demande à être employé à la dose de 6 et même 8 gr., dose manifestement nocive et responsable en grande partie des reproches adressés au traitement salicylé. M. le Docteur Boutteville s'est demandé si,

en renforçant les propriétés antipyrétiques et analgésiques faibles du médicament par l'adjonction de la cryogénine, on n'obtiendrait point de lui, avec des doses bien inférieures, la même action directe, spécifique, sur l'agent infectieux encore indéterminé du rhumatisme articulaire aigu. L'expérience, nous dit-il, a complètement confirmé ces vues et l'observation suivante nous semble en être une preuve manifeste :

Observation II. — Rhumatisme articulaire aigu. Intolérance au traitement salicylé pur. Bons résultats du traitement mixte : salicylate de soude et cryogénine.

OBSERVATION II.

B... D., 22 ans, militaire.

A. H. — Père vivant et actuellement bien portant; a eu une attaque de rhumatisme articulaire aigu il y a une dizaine d'années.

Mère vivante et bien portante.

A. P. — Rien de particulier à signaler.

25 *Décembre* 1908. — Militaire, de constitution robuste, actuellement en permission dans sa famille, le malade a été pris depuis deux jours, sans cause immédiate appréciable, de douleurs d'intensité croissante dans la cheville gauche d'abord, puis dans le genou droit; douleurs ayant peu à peu empêché tout mouvement, puis tout repos et ayant nécessité l'allitement depuis la veille.

Au moment où nous sommes appelés, nous trouvons un jeune homme pâle, couvert de sueurs abondantes à odeur acide.

Les articulations intéressées sont augmentées de volume, chaudes et présentent une rougeur diffuse. Les douleurs

spontanées et provoquées y sont très vives ; le moindre frôlement est insupportable.

Température : 39°,4.

Urines rares et rougeâtres.

Rien du côté du cœur et de la plèvre.

Pas de blennorrhagie ; pas de tuberculose appréciable.

Traitement. — Nous prescrivons le traitement classique : liniment au salicylate de méthyle et enveloppement ouaté des articulations atteintes. A l'intérieur, solutions de salicylate de soude, par petites prises, à la dose journalière de 6 gr.

26 décembre 1908. — Le malade n'a pu supporter le médicament ; les premières cuillères ont été assez facilement tolérées, mais à la 4^e sont survenus les vomissements, la moindre tentative d'administration provoque des nausées et le malade déclare ne plus pouvoir le supporter.

L'état général est identique à celui de la veille. L'état local s'est quelque peu aggravé par l'apparition de douleurs et de gonflement au niveau de la cheville droite. Nuit sans sommeil.

Nous abandonnons le salicylate aux doses primitivement indiquées et nous prescrivons, d'après la méthode du Dr Bouteville, 1 gr. de salicylate de soude et 0 gr. 50 de cryogénine, à prendre en 4 cachets.

27 juin 1908. — Le malade a bien supporté la médication. L'état général et local restent stationnaires ; la T. a légèrement diminué et est tombée à 38°,9. Le malade a pu dormir pendant près de trois heures.

Continuation du traitement.

28 décembre 1908. — Les douleurs spontanées sont sensiblement atténuées ; le malade a pu dormir et passer une nuit relativement bonne ; la T. est tombée à 38°,2. L'infection semble se limiter aux trois articulations primitivement atteintes.

Rien du côté du cœur, pas d'agitation.

Le traitement, bien supporté est continué.

1^{er} janvier 1909. — L'état général s'est sensiblement amélioré ; le malade est moins pâle ; la peau est plus fraîche, la T. est tombée à 37°,5 ; les urines sont plus copieuses et

moins foncées en couleur; les douleurs spontanées ont presque disparu; le malade dort tranquillement la nuit.

Localement, le gonflement articulaire commence à recéder, les jointures sont plus souples.

Pas de complications.

Nous réduisons le traitement à 0 gr. 50 de salicylate de soude et 0 gr. 25 de cryogénine.

5 janvier 1909. — L'amélioration a continué; plus de sueurs; plus de fièvre; presque plus de douleurs; le malade dort bien et peut se mouvoir dans son lit sans difficulté. Les articulations malades ont repris leur aspect normal.

Nous supprimons toute médication, ne conservant que l'enveloppement ouaté et conseillons le repos au lit pendant une huitaine de jours encore.

9 janvier 1909. — Le malade se lève, marche et peut être considéré comme définitivement guéri.

Cette observation, si elle ne prouve pas d'une façon évidente les propriétés analgésiques de la cryogénine, nous semble pourtant intéressante à plus d'un titre. Elle nous montre d'abord qu'un sujet incapable de supporter une dose de 4 gr. de salicylate de soude et à plus forte raison de 6 gr., peut très bien en tolérer 1 gr. Nous avons eu de plus l'impression très nette d'avoir obtenu avec cette dose minime, grâce à l'association avec la cryogénine, des résultats thérapeutiques qui n'auraient peut-être pas été meilleurs avec la médication salicylée aux doses classiques et qui ont été supérieurs, croyons-nous, surtout au point de vue de l'évolution des lésions, à ceux que nous aurions pu attendre de la médication par la cryogénine seule. C'est à ces titres divers que nous avons cru bon de rapporter cette observation.

La Cryogénine dans le rhumatisme tuberculeux. — « On connaît la part de plus en plus grande prise par

la tuberculose, sous l'influence du Professeur Poncet et de ses élèves, dans le groupe des pseudo-rhumatismes infectieux. Le mérite de cette découverte pathogénique n'a d'égal que celui d'une découverte thérapeutique qui, à bien des points de vue, a pu paraître véritablement spécifique.

Dès le début de ses recherches en 1897, M. le Professeur Poncet avait été frappé de l'inefficacité du traitement par le salicylate de soude et l'antipyrine dans cette catégorie de lésions et cette absence d'action thérapeutique fut même un de ses arguments en faveur de leur nature tuberculeuse.

Aussi, lorsqu'il fut mis au courant des bons effets obtenus avec la cryogénine dans la fièvre des tuberculeux, eût-il l'idée d'employer le médicament contre les accidents rhumatoïdes de la tuberculose et en particulier contre l'élément douleur. Les résultats obtenus, consignés dans plusieurs communications à la Société nationale de Médecine de Lyon, dans une monographie sur le rhumatisme tuberculeux publiée en collaboration avec Mailland, dans la thèse de Chatain, dépassèrent toutes les espérances et furent une des premières et des meilleures démonstrations de l'action véritablement analgésique de la cryogénine.

Dans leur récent volume « Le rhumatisme tuberculeux », 1909, MM. Poncet et Leriche s'expriment ainsi :

« Par contre, la cryogénine, à la dose de 0 gr. 50 à 1 gr. 50 pendant trois jours, puis à doses plus fai-

bles, nous a généralement paru avoir un effet analgésique certain. »

Aussi, sans conclure absolument avec Chatain à la spécificité du remède, les auteurs considèrent la cryogénine « comme le meilleur médicament à recommander en pareil cas. »

Nous empruntons à la thèse de Chatain, en les résumant aussi brièvement que possible, quelques observations se rapportant aux types cliniques les plus fréquents sous lesquels se manifeste le rhumatisme tuberculeux du Professeur Poncet.

Observation III. — Rhumatisme tuberculeux aigu.

Observation IV. — Rhumatisme tuberculeux chronique.

Observation V. — Ostéo-arthrite tuberculeuse.

Observations VI-VII. — Névralgies et douleurs erratiques chez des tuberculeux.

Ces quelques observations, prises parmi bien d'autres, suffisent à montrer que, quelle que soit la forme revêtue par le rhumatisme tuberculeux, qu'il s'agisse de lésions anatomiquement spécifiques ou de simples lésions toxiques, la cryogénine agit avec une efficacité sans égale contre l'élément douleur. Dans les formes aiguës on peut dès le premier jour constater la disparition des phénomènes douloureux ; dans les formes chroniques le résultat est aussi bon, mais se fait parfois attendre de deux à quatre jours ; dans les ostéo-arthrites, les algies diverses, si fréquentes dans la tuberculose, l'effet analgésique est des plus rapides.

Bien plus, et nous ne saurions le passer sous silence, bien que cette question sorte un peu de notre sujet, la cryogénine exerce une action des plus manifestes sur les lésions anatomiques, lorsqu'elles existent, et les gonflements articulaires disparaissent sous son influence avec une rapidité aussi surprenante que les douleurs.

En résumé, concluait le Docteur Chatain, et nous ne saurions mieux dire, « d'après nos observations il nous est permis de dire que la cryogénine est jusqu'à un certain point au rhumatisme tuberculeux ce que le salicylate est au rhumatisme franc. Sous son influence, les douleurs du pseudo-rumatisme d'origine bacillaire se calment et les troubles fonctionnels s'amendent rapidement ».

La cryogénine dans les algies diverses. — Dans les affections qui vont suivre, la cryogénine a été employée à un point de vue purement symptomatique et uniquement contre l'élément douleur. Son usage, dans ces cas, ne se prête donc pas à des considérations générales très étendues : aussi nous bornerons-nous désormais à citer nos observations, nous réservant de discuter les résultats obtenus dans un chapitre spécial.

Comme ces observations sont forcément des plus disparates, et pour la clarté de notre démonstration, nous croyons cependant utile de présenter au préalable, dans un tableau d'ensemble, la nomenclature des cas traités.

1° Affections douloureuses se rapprochant cliniquement ou pathogéniquement du rhumatisme :

Obs. VIII. Arthrite blennorrhagique ;

Obs. IX. Lumbago ;

Obs. X. Torticolis ;

Obs. XI et XII. Sciatique.

2° Douleurs névralgiques liées à des lésions dentaires :

Obs. XIII à XX et XXXIII.

3° Céphalées à type chronique liées à des troubles névropathiques et à des lésions gastriques et utérines :

Obs. XXI, XXII et XXIII.

4° Algies diverses liées à des lésions inflammatoires et viscérales :

Obs. XXIV. Otite externe ;

Obs. XXV et XXVI. Hématocèle pelvienne ;

Obs. XXVII, XXVIII et XIX. Coliques hépatiques et néphrétiques.

5° Algies liées à des lésions nerveuses centrales :

Obs. XXX. Syringomyélie.

OBSERVATION III.

(Professeur Poncet, *Gaz. des hôp.*, 20 janv. 1903.

Obs. I de la thèse Chatain).

Cl. B..., 35 ans, garçon de restaurant.

A. H. chargés. Mère, deux frères, une sœur morts phtisiques.

A. P. Névralgie faciale paroxystique à 12 ans.

En 1892 (24 ans), attaque de rhumatisme polyarticulaire ayant résisté au salicylate.

De 1892 à 1902 : laryngite tuberculeuse ; tuberculose pulmonaire ; attaque de rhumatisme subaigu ; arthrite du poignet ; névralgies intercostales.

Déc. 1902. S. d'induration et début de ramollissement aux poumons.

S. d'arthrite aiguë aux deux poignets avec synovite de la gaine des radiaux et de l'extenseur commun des doigts.

Diagnostic. Rhumatisme tuberculeux aigu.

Traitement. 9 déc. Cryogénine.

— 10 déc. Soulagement.

— 11 déc. Amélioration notable ; diminution du gonflement ; disparition du gonflement ; disparition des douleurs.

OBSERVATION IV.

(Professeur Poncet. Obs. VIII de la thèse Chatain.)

Gasp. D..., 58 ans, tisseur.

A. H. Rien à signaler.

A. P. Réformé.

Cicatrices d'adénopathie cervicale suppurée.

Fille morte phtisique.

Début de la maladie, il y a dix ans aux poignets ; cinq ans aux genoux.

14 mai 1903. Inspiration saccadée et expiration prolongée aux deux sommets.

Gonflement de la synoviale de l'extenseur du pouce avec grains rhiziformes.

Aux épaules, liquide et craquements.

Au cou-de-pied, synoviales avec liquide.

Aux genoux, arthrite hydropique déformante énorme.

Traitement. 0 gr. 50 de cryogénine.

En quatre jours, amélioration ; disparition des douleurs.

OBSERVATION V.

(Professeur Poncet. Obs. X de la thèse Chatain.)

M^{me} R., 23 ans.

A. H. Mère morte phtisique.

A. P. A 20 ans, fièvre, diarrhée, toux, puis douleurs du genou, de la hanche et de la cheville gauches, sans fluxion.

Juillet 1903. S. d'ostéo-arthrite de la hanche.

Ponctions multiples de la suppuration.

Les douleurs continuant, cryogénine. Disparition rapide et sensation de bien-être.

OBSERVATION VI.

(Boudin. *Journal des Praticiens*, 7 mai 1904,
in thèse de Chatain, obs. XVI.)

X..., 14 ans.

A. H. Mère morte phtisique.

A. P. En novembre 1902, ramollissement du sommet gauche, douleurs des bras, des jambes.

7 février 1903. Amélioration de la toux, mais douleurs erratiques intenses du pied, du poignet, de l'épaule.

Échec du salicylate.

2 mars 1903. Les douleurs persistant, on donne 0 gr. 50 de cryogénine.

Disparition des douleurs dès le lendemain.

OBSERVATION VII.

(Professeur Carrière. Obs. XXIV, thèse Chatain.)

Tuberculose pulmonaire à marche rapide, 3^e P.

Névralgie faciale ; douleurs à la nuque ; névralgie inter-scapulaire ; douleurs du genou droit ; hyperesthésie musculaire des sterno-mastoïdiens et des triceps.

Disparition rapide de ces douleurs sous l'influence de la cryogénine.

OBSERVATION VIII.

Gast. B..., 23 ans, s. p.

A. H. Rien de particulier.

A. P. A 18 ans, blennorrhagie aiguë particulièrement intense ; orchite ; séjour à l'hôpital.

Engagé et réformé au bout d'un an de service pour bronchite chronique.

Blennorrhagie persistante depuis la première infection avec poussées subaiguës.

Depuis un mois, à la suite d'excès de toute nature, réapparition de l'écoulement et symptômes d'orchite subaiguë.

Fièvre, courbature générale semblant indiquer une infection gonococcique généralisée.

18 janvier 1909. Depuis deux jours, apparition d'un gonflement articulaire au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne du médius et de l'index de la main droite. Douleurs excessivement vives, ayant empêché tout sommeil.

A l'examen, doigts atteints en demi-flexion, immobiles. Gonflement et rougeur diffuse de la région atteinte, surtout à la face dorsale. Douleurs provoquées excessivement vives ; mouvements des doigts impossibles.

Léger état fébrile. T. 38°1 ; anorexie, courbature, céphalée ; aspect général mauvais.

Du côté de l'appareil génital : pas d'écoulement, mais filaments nombreux dans le premier verre d'urine ; induration presque indolore de l'épididyme gauche.

En raison de l'affection concomitante et de la localisation des lésions nous pensons à une arthrite blennorragique.

Traitement : 1° De l'urèthre.

2° Des lésions articulaires :

a) Liniment au salicylate de méthyle et enveloppement ouaté ;

b) Cryogénine : 1 gr. 50 en trois prises dans la journée.

19 janvier. Les douleurs se sont progressivement atténuées après la deuxième prise. Avec la troisième, prise le soir, le malade s'est assoupi et a passé une nuit excellente.

Même état local.

L'état général est un peu meilleur. T. 37°,6.

Continuation du traitement.

21 janv. État général satisfaisant; plus de température, de céphalée, ni de courbature. Le malade mange un peu et dort bien.

Pas de douleurs spontanées; la pression et les mouvements sont encore très pénibles.

État local en voie d'amélioration; le gonflement articulaire semble avoir tendance à disparaître.

Réduction du traitement à 1 gr. de cryogénine.

24 janv. Bon état général. Plus de douleurs spontanées.

Le gonflement articulaire est en grande partie résorbé.

Les mouvements sont possibles.

26 janv. Tout a disparu.

Le malade abandonne tout traitement.

OBSERVATION IX.

M... Joseph, 38 ans, propriétaire cultivateur.

A. H. Père mort d'une cirrhose alcoolique du foie.

Mère morte d'une pneumonie.

Une sœur vivante et bien portante.

A. P. Angines fréquentes.

A été traité en 1898 pour des accidents gastro-intestinaux rappelant l'entérite muco-membraneuse; présente encore de temps à autre des crises diarrhéiques avec, au dire du malade, rejet de membranes.

Sujet nerveux et très impressionnable, supportant mal la moindre douleur.

Éthylisme léger.

1^{er} janv. 1909. Nous sommes appelés à 8 heures du soir auprès du malade. Chasseur, courant à toutes les intempéries, même la nuit, il a été pris deux jours auparavant de douleurs violentes dans la région lombaire. Les mouvements de flexion du tronc, le passage de la station assise à la station debout sont presque impossibles; la marche est très pénible. Le malade n'a pu dormir la nuit précédente.

Il est alité. Pas de température. Bon aspect général.

Pas de troubles du côté de l'appareil urinaire.

Pas de douleurs à la pression. Simples douleurs spontanées et surtout provoquées par les mouvements et localisées par le malade principalement du côté droit de la colonne vertébrale, à l'union des régions lombaire et sacrée. Pas d'irradiations:

Diagnostic : Lumbago.

Traitement : Repos au lit.

Enveloppement ouaté de la région.

Cryogénine, 1 gr. à prendre en une seule prise, et 0 gr. 50 une heure après en cas de besoin.

2 *janv.* Le malade s'est endormi trois quarts d'heure environ après la première dose de 1 gr. Il a passé une fort bonne nuit.

Au réveil, les douleurs étaient considérablement amendées; il a pu se lever, marcher sans difficulté aucune.

Nous conseillons le repos et 1 gr. de cryogénine en cas de réapparition des douleurs.

5 *janv.* Le malade a ressenti encore quelques douleurs dans la journée du 3, douleurs vite amendées par la cryogénine. Actuellement il ne ressent plus rien, a pu reprendre ses occupations et se considère comme guéri.

OBSERVATION X.

C... Joseph., 35 ans, s. p.

A. H. Père vivant, soigné pour une cirrhose alcoolique.

Mère vivante et bien portante.

A. P. Rien à signaler.

20 *déc. 1908.* A la suite d'une course en voiture, par une température particulièrement basse, la malade a ressenti quatre jours après un malaise général avec courbature, inappétence et douleurs aberrantes primitivement ressenties dans la jambe droite, puis dans la région lombaire.

Depuis la veille au soir ces douleurs se sont localisées presque subitement au cou, empêchant tout mouvement et ayant gêné le sommeil.

La malade se présente la tête inclinée à droite et immobilisée en cette position par la douleur. Léger état fébrile.

A l'exploration, le sterno-cléido-mastoïdien droit est contracturé et on y détermine par la pression une douleur vive principalement localisée à un travers de main au-dessus de l'apophyse mastoïde.

Diagnostic : Torticolis musculaire.

Traitement : Frictions à l'alcool camphré.

Enveloppement ouaté.

Cryogénine : 1 gr. à prendre le soir en une seule fois.

21 déc. La malade a pris le médicament la veille avant souper; trois quarts d'heure après les douleurs s'atténuèrent et la malade prise d'un impérieux besoin de sommeil s'endormait profondément.

Les douleurs ont presque totalement disparu, les mouvements de la tête s'effectuent assez facilement; la malade a meilleur aspect.

Nous conseillons encore 1 gr. de cryogénine en deux doses dans la journée.

22 déc. Toute douleur a disparu. La malade a repris ses occupations.

OBSERVATION XI.

M... Ant..., 45 ans, manœuvre agricole.

A. H. Néant : pupille de l'Assistance publique.

A. P. Pas de maladie proprement dite.

Ethylisme léger.

Douleurs fréquentes à la région lombaire.

15 oct. 1908. Bien portant le matin, le malade est resté toute la matinée, et presque immobile, exposé au froid et à la neige. Vers midi, il a brusquement ressenti dans la région lombaire et s'irradiant vers la cuisse une douleur sourde, puis progressivement croissante, si bien qu'à deux heures la marche étant complètement impossible, on était obligé de le ramener en voiture à son domicile.

16 oct. Nous sommes appelés le lendemain dans la matinée.

Le malade est couché sur le côté droit, la jambe droite repliée en chien de fusil, position de soulagement pour lui. Il nous dit ressentir des douleurs vives, continues avec paroxysmes à la région lombaire et sacrée, à la face postérieure de la cuisse, au creux poplité, à la face externe de la jambe et au bord plantaire externe. Ces douleurs sont spontanées, mais s'accroissent à la moindre tentative de déplacement au point de rendre tout mouvement impossible.

A la palpation, on détermine une douleur exquise derrière le grand trochanter, dans le creux poplité et sur tout le trajet du nerf.

Signes de Lasègue, de Bonnet.

Pas de température.

Rien autre à signaler.

Diagnostic : Sciatique.

Traitement : Frictions locales avec pommade salicylée.

Cryogénine à prendre par fractions de 0 gr. 50 à la dose de 2 gr. le premier jour, de 1 gr. 50 les jours suivants.

20 oct. Les douleurs spontanées ont diminué d'intensité ; le malade a pu dormir ; les mouvements sont encore très douloureux.

Nous maintenons la cryogénine à la dose de 1 gr. 50 ; le médicament, nous dit le malade, lui ayant procuré un grand soulagement.

25 oct. Réelle amélioration ; les douleurs spontanées ont presque totalement disparu ; les douleurs provoquées sont moins vives. Le malade peut s'asseoir en s'appuyant sur la fesse saine, mais la marche est encore tout à fait impossible ; il dort relativement bien et s'alimente.

Pointes de feu sur le trajet du nerf.

Cryogénine : 1 gr. par jour.

Le malade commence à marcher à l'aide d'un bâton.

2 nov. Les circonstances nous ayant obligé de perdre ce malade de vue, nous ne pouvons citer son observation au complet. Quoi qu'il en soit ce qui précède montre suffisamment la réelle action sédative et analgésique de la cryogénine dans ce cas particulier.

OBSERVATION XII.

Ch... Jean, 56 ans, rentier.

A. H. La mère du malade a souffert pendant très longtemps de douleurs à caractère rhumatismal.

Sœur vivante et rhumatisante.

A. P. Rien de particulier à signaler en dehors des faits suivants :

Depuis près de huit ans, à la suite de refroidissements, nous dit-il, le malade souffre de douleurs ayant été primitivement localisées à la région lombaire, puis ayant progressivement envahi le trajet du sciatique du côté droit. Ces douleurs ont dès le début affecté un caractère chronique ; elle n'ont en temps ordinaire aucun caractère aigu ; elles sont sourdes, continues, surtout appréciables après les tentatives de marche, une station debout trop prolongée. Elles présentent de temps à autre des paroxysmes que l'observation personnelle du malade lui a permis d'attribuer aux perturbations atmosphériques ; changements de temps et surtout orages.

Le malade a recouru aux divers traitements et médicaments en usage : salicylate de soude, analgésiques divers, révulsion, bains sulfureux, etc., sans en retirer aucun bénéfice durable.

1^{er} oct. 1908. Au moment où nous voyons le malade il se présente dans une période de crise douloureuse subaiguë : douleurs spontanées, lancinantes sur le trajet du nerf ; station debout, pénible ; marche presque impossible.

Le membre atteint ne présente aucune atrophie ; pas de troubles de la sensibilité ; pas de troubles trophiques du côté de la peau.

A la palpation, on peut percevoir en certains points le cordon dur, induré, comme hypertrophié, formé par le sciatique et on détermine à la pression de vives douleurs.

Signes de Lasègue, de Bonnet.

Pas de craquements articulaires.

Toucher rectal négatif.

Rien ne pouvant faire supposer une douleur médullaire.

Traitement. Le malade ayant épuisé la série des traitements symptomatiques, nous conseillons la cryogénine à la dose de 1 gr. 50 par jour pendant les crises particulièrement douloureuses.

2 oct. Le malade déclare avoir éprouvé un grand soulagement de l'usage du médicament. Une heure environ après l'absorption d'une première prise massive de 1 gramme, les douleurs se sont amendées, et une deuxième prise, une heure après, de 0 gr. 50, les a fait totalement disparaître.

Mars 1909. Nous ne pouvons citer tout au long cette observation, le malade, que nous suivons toujours, usant et abusant même depuis cette époque, c'est-à-dire depuis six mois, de la cryogénine, au moindre symptôme douloureux. Il nous suffira de dire que l'effet sédatif recherché est toujours obtenu avec le même succès, qu'il n'y a jamais jusqu'à présent aucune accoutumance et que, malgré des doses journalières, portées parfois à 2 et 3 gr., il n'y a jamais eu le moindre incident et le moindre signe d'intolérance.

OBSERVATION XIII.

J... Mar..., 26 ans.

A. H. Rien à signaler au point de vue général. Au point de vue local, dentition mauvaise chez le père, excellente chez la mère.

A. P. Première et deuxième dentition particulièrement mauvaises. A l'exception des incisives et de la canine gauche inférieure toutes les dents se sont gâtées presque immédiatement après leur apparition. Ces douleurs ont pour la plupart évolué sans douleur aucune ; les dents devenaient bleuâtres, se cassaient et s'émiettaient au moindre choc. Il y a trois ans cependant, à la suite d'un abcès alvéolo-dentaire, on fut obligé de procéder à l'extraction des 2° prémolaires, 1^{re} et 2° grosses molaires, I. gauches.

20 nov. 1908. La bouche se présente dans un état d'édentation presque absolu ; seuls subsistent les racines et quelques chicots bleuâtres et plutôt gênants. La malade présente malgré cela un assez bon état général et son estomac

supporterait assez bien une mastication forcément défectueuse.

Depuis la veille, à la suite d'un refroidissement, la malade présente des crises douloureuses localisées au niveau des racines de la 1^{re} prémolaire droite. Ces douleurs sont continues avec paroxysmes, réveillées par les tentatives d'alimentation et ont empêché tout sommeil la nuit précédente.

L'extraction des racines nous paraît aléatoire; nous conseillons localement un nettoyage sérieux de la cavité buccale, et contre les douleurs 1 gr. 50 de cryogénine, 1 gr. en une prise massive; 0 gr. 50 demi-heure après si besoin.

21 nov. La malade a suivi nos indications. Elle a pris la cryogénine la veille à onze heures du matin; une demi-heure après les douleurs s'atténuèrent, la malade éprouvait une envie impérieuse de sommeil, se couchait et dormait jusqu'à 4 heures.

Au réveil, les douleurs avaient disparu. La malade a pu s'alimenter le soir, et, les douleurs reparaisant un peu, elle a pris une troisième dose de 0 gr. 50 de cryogénine. Repos parfait pendant toute la nuit. Au réveil, disparition complète des douleurs qui n'ont plus reparu.

OBSERVATION XIV.

K... Jos..., 28 ans.

A. H. Rien à signaler au point de vue général. Au point de vue spécial de l'observation, père et sœur à dentition particulièrement mauvaise, mère à dentition excellente.

A. P. Rien à signaler au point de vue général : rougeole, varicelle. Au point de vue spécial, première dentition mauvaise.

Deuxième dentition excellente jusqu'à l'âge de 24 ans. A ce moment, le malade fait un séjour de plus d'un an dans une chambre casematée fort humide d'un fort moderne. A partir de ce moment, dit le malade, surviennent des crises dentaires presque continuelles, surtout pendant la saison froide. Successivement sont atteintes :

La 1^{re} prémolaire S. gauche.

La 1^{re} grosse molaire I. gauche (carie sèche).

La 2^e prémolaire S. droite.

La 2^e grosse molaire S. droite (extraction).

La 2^e prémolaire I. gauche.

Entre temps, plaque peladique de la région occipito-nuchale droite).

Au sortir de ce logement insalubre les lésions dentaires ont cessé leur marche envahissante ; les crises douloureuses elles-mêmes ont diminué peu à peu d'intensité.

12 nov. 1908. A la suite d'une exposition au froid et à l'humidité des crises douloureuses ont reparu depuis deux jours au niveau de la 2^e prémolaire I. gauche ; douleurs sourdes, continues, empêchant le sommeil.

A l'examen local, les dents sus-énoncées se présentent cariées et réduites à la couronne et aux racines.

Au niveau de la dent malade on provoque de vives douleurs à l'ébranlement et au contact pulpaire. Hyperesthésie et hyperthermie de la joue correspondante. Prurit mentonnier.

Nous conseillons l'ablation par un spécialiste, et en attendant, pour atténuer les douleurs, 1 gr. de cryogénine à prendre le soir en se couchant.

13 nov. Contre son espérance, le malade s'est endormi trois quarts d'heure environ après l'absorption du médicament, à la suite d'une période d'engourdissement et de bien-être qui fait supposer la disparition ou l'atténuation ultérieure de la douleur, bien que le malade se déclare incapable d'analyser les sensations ressenties à ce moment. Il ne s'est réveillé qu'au matin avec une sensation de soulagement. Les douleurs spontanées ont disparu. On réveille à la pression du prurit mentonnier, une douleur sourde. Le malade accuse une sensation d'engourdissement de la joue correspondante à la dent malade.

15 nov. Les douleurs n'ont point reparu, et le malade a remis l'ablation du chicot à une crise ultérieure.

OBSERVATION XV.

Ch.... Mar., 16 ans, sans profession.

A. H. — Rien à signaler.

A. P. — A 8 ans, scarlatine ayant déterminé des lésions rénales ; la malade présente encore de l'albuminurie et sous l'influence du froid, de la fatigue, surviennent de temps à autre des œdèmes malléolaires fugaces et de la bouffissure des paupières.

Excellente dentition. Il ne manque que la 1^{re} prémolaire gauche S. extraite depuis près d'un an pour des lésions de carie commençante.

Pour des raisons d'esthétique, la malade a difficilement supporté cette ablation et depuis quinze jours porte une pièce de prothèse comprenant, en outre de la dent sus-énoncée, la canine correspondante. Celle-ci était mal implantée et la malade a profité de l'occasion pour la faire limer au ras de la gencive et la faire remplacer.

10 décembre 1908. — C'est au niveau de cette dernière que, depuis deux heures, siègent des douleurs excessivement violentes provoquées soit par l'irritation du dentier, soit par l'absence des soins buccaux.

Au moment où nous voyons la malade elle manifeste par de véritables hurlements, les douleurs les plus excessives ; nous enlevons d'abord la pièce de prothèse que la malade ne pouvait se résoudre à quitter et nous découvrons sur la voûte palatine une inflammation diffuse dûe, de toute évidence, à cette pièce.

Rien de particulier au niveau de la dent en cause.

Douleur provoquée au point sus-orbitaire.

Rougeur de la face et injection conjonctivale.

Nous conseillons des lavages buccaux fréquents et, contre la douleur, malgré les lésions rénales, nous conseillons d'emblée et en une seule dose 1 gr. 50 de cryogénine.

11 décembre. — Les douleurs ont été calmées une demi-heure environ après l'administration du médicament. La malade s'est assoupie, puis endormie et ne ressent plus rien depuis son réveil.

Le médicament n'a déterminé aucun trouble du côté rénal ; pas de bouffissure du visage, pas d'œdème malléolaire,

Les douleurs n'ont pas reparu et les abcès de la voûte palatine ont rapidement évolué.

OBSERVATION XVI.

G.... Jul., 9 ans.

A. H. — Père et mère alcooliques ; mauvaise dentition, une petite sœur rachitique.

A. P. — Lésions rachitiques : tibias incurvés ; chapelet, nouures, etc. A souffert beaucoup dans sa première enfance par manque de soins et même insuffisance de nourriture.

Dentition mauvaise. La 1^{re} incisive gauche S. manque totalement. Toutes les prémolaires et molaires existantes présentent des lésions de carie. Absence totale de soins bucaux.

Crises névralgiques fréquentes.

22 décembre 1908. — La petite malade que nous voyons le soir a souffert toute la journée de douleurs localisées par elle au niveau de la 2^e prémolaire inférieure droite. Elle n'a pas mangé et pleure.

Nous donnons immédiatement 0 gr. 50 de cryogénine que la malade, malgré nos conseils, mastique consciencieusement et avale sans répugnance aucune. Nous conseillons des lavages fréquents de la bouche.

23 décembre. — Les douleurs se sont rapidement atténuées et trois quarts d'heure environ après l'administration, l'enfant, qui peu à peu avait cessé de pleurer, puis avait repris ses jeux, s'est assoupie et s'est endormie.

Les douleurs ont reparu au milieu de la nuit, réveillant la malade. On donne de nouveau 0 gr. 25 de cryogénine, nouvelle atténuation et sommeil jusqu'au matin.

Au moment où nous la voyons il n'y a plus de douleurs spontanées. Il est, par contre, apparu des symptômes de périostite alvéolo-dentaire au niveau de laquelle la pression est très-douloureuse.

Nous conseillons à nouveau les soins buccaux et la cryogénine en cas de besoin.

26 décembre. — Tout a disparu ; la périostite s'est resorbée ; les douleurs ont reparu dans la soirée du 24 et ont été rapidement jugulées par une dose de 0 gr. 50 de cryogénine.

L'enfant a très bien supporté le médicament et l'a accepté sans répugnance aucune.

OBSERVATION XVII.

R..., Marie, 24 ans.

A. H. et P. — Rien de bien particulier au point de vue général.

Au point de vue local, passé dentaire relativement peu chargé ; les deux premières molaires inférieures gauches sont depuis deux ans le siège d'une carie sèche sans symptômes subjectifs. Il y a un an, carie de la 2^e prémolaire supérieure droite, crises douloureuses et extraction.

15 janvier 1909. — Depuis deux jours, la malade souffre de douleurs très vives au niveau de la 1^{re} grosse molaire droite inférieure. Ces douleurs sont continues, empêchent le sommeil et présentent des crises paroxystiques particulièrement violentes, provoquées surtout par les tentatives d'alimentation.

La dent atteinte présente un pertuis canaliculaire où l'introduction d'un stylet provoque une douleur violente ; elle est sensible à l'ébranlement ; la gencive correspondante est hyperémisée.

On constate de la rougeur, de l'hyperesthésie de la joue correspondante.

Points douloureux.

La malade se refusant à l'extraction, nous pratiquons un pansement local et conseillons 2 gr. de cryogénine à prendre dans la journée : une première prise d'un gramme suivie, si besoin est, de deux prises de 0 gr. 50 à une heure d'intervalle.

16 janvier. — Dès la première prise (1/2 h. environ après) les douleurs se sont atténuées. Après la deuxième, la malade, nous dit-elle, s'est sentie envahir par un engourdissement général, un besoin réel de sommeil, s'est couchée

et s'est endormie profondément. Au réveil il ne persistait qu'une douleur sourde, très tolérable ; la malade a pu s'alimenter ; il n'est pas survenu de crise paroxystique.

A 10 heures du matin (la malade avait pris le médicament la veille au soir à 6 heures), les douleurs ont augmenté d'intensité, d'une façon progressive, mais ont à nouveau disparu par l'administration d'un gramme de médicament. Devant l'allure nettement inflammatoire des lésions, nous conseillons à nouveau l'extraction, que la malade refuse obstinément.

La malade a ainsi persisté pendant huit jours dans l'espoir d'une disparition spontanée des douleurs, prenant la cryogénine aussitôt que celles-ci apparaissaient et cela à des doses journalières ayant atteint parfois 3 grammes sans le moindre signe d'intolérance. Elle pouvait ainsi éviter les crises paroxystiques si pénibles du début, dormir et manger et ce n'est que devant la menace d'un abcès alvéolo-périostique qu'elle s'est décidée, le 22 janvier, à l'extraction de sa dent cariée.

Les symptômes inflammatoires ont, par la suite, rapidement disparu, les douleurs névralgiques ont persisté encore pendant deux jours, toujours combattues avec le même succès par la cryogénine et cela, à des doses beaucoup moins élevées.

OBSERVATION XVIII.

J..... J., 52 ans.

A. P. — Pleurésie séro-fibrineuse ancienne.

Dentition très mauvaise depuis longtemps : toutes les prémolaires et les molaires, et en plus la canine inférieure gauche sont cariées et réduites aux racines. Ces lésions ont évolué sans grande douleurs et habituellement le malade ne souffre pas.

12 janvier 1909. — Depuis la veille, à la suite d'une promenade dans la neige, le malade éprouve des douleurs névralgiques localisées par lui à la branche maxillaire inférieure gauche. Ces douleurs sont sourdes avec crises

lancinantes, assez intenses cependant pour avoir empêché tout sommeil.

Nous conseillons 1 gr. de cryogénine à prendre immédiatement et 0 gr. 50 le soir avant de se coucher.

13 janvier. — Les douleurs se sont atténuées trois quarts d'heure après la prise du médicament et sauf une légère réapparition, vers 5 heures du soir, le malade n'a plus eu à souffrir. Il a fort bien reposé.

Au réveil, les douleurs avaient totalement disparu et n'ont plus reparu.

OBSERVATION XIX.

G..... Marthe, 28 ans.

15 décembre 1908. — La malade n'a qu'une dent cariée, la 2^e grosse molaire droite et n'en pas souffert jusqu'à présent. Elle a eu à souffrir du froid et de l'humidité pendant la journée et vers 7 heures du soir, au moment où elle faisait ses préparatifs pour se rendre au théâtre, elle a été prise d'une crise névralgique extrêmement violente.

On lui conseille 1 gramme de cryogénine; demi-heure après, les douleurs s'atténuent et disparaissent, la malade peut se rendre au théâtre et, malgré une légère torpeur, profiter sans incident de cette distraction.

OBSERVATION XX.

P..... Alph., 35 ans, cultivateur.

A. — Le malade possède une dentition particulièrement mauvaise et souffre surtout de crises douloureuses liées à des lésions de carie presque généralisées. Pas de soins buccaux.

12 octobre 1908. — Au moment où nous voyons le malade, il souffre depuis deux jours de douleurs violentes localisées par lui au niveau des racines subsistantes de sa 1^{re} grosse molaire gauche inférieure; il ne dort plus, ne mange plus et tout travail est impossible.

En outre des lésions dentaires, nous notons une tuméfaction dure, douloureuse et tendue de la face externe du maxillaire correspondant à la dent douloureuse. Léger état fébrile.

Nous prescrivons des lavages soigneux et fréquents de la cavité buccale et conseillons entre les douleurs 1 gramme de cryogénine à prendre de suite en une seule dose.

13 octobre. — Le malade a pris le médicament la veille au soir, à 4 heures. Une heure après environ, les douleurs avaient totalement disparu et le malade, fatigué par son insomnie antérieure, s'endormait profondément.

Au réveil, les douleurs sont absentes. La fièvre a disparu.

L'état local reste le même.

15 octobre. — Grâce à des doses journalières de cryogénine, les douleurs n'ont pas reparu.

Point de fluctuation de l'abcès périostique. Incision intra-buccale.

17 octobre. — Il ne présente qu'un peu d'empâtement de la région. Plus de douleurs. Le malade peut être considéré comme guéri.

OBSERVATION XXI.

B... Mart..., 25 ans, s. p.

A. H. Parents vivants et bien portants ; deux frères, l'un vivant et bien portant, l'autre mort accidentellement.

Hérédité nerveuse très chargée.

Père vif, emporté, impulsif, violent. Tentative de suicide. Ethylisme.

Mère hystérique ; sujette à des accès de migraine ; absence presque totale de sens moral.

Un frère mort à 20 ans : suicide sans cause raisonnable.

A. P. Elevée par grands parents ; a présenté dès l'enfance des maux de tête violents nécessitant l'isolement et le lit.

Dès ce moment, caractère violent, impulsif, personnel.

Réglée à 15 ans. Les maux de tête ont à partir de ce moment diminué de fréquence.

A 18 ans, écarts de conduite, vie quelque peu irrégulière.

lière ayant occasionné une infection gonococcique, qui a abouti, en 1904, à une crise aiguë de métrosalpingite : séjour de deux mois au lit, guérison relative par un traitement purement médical.

Depuis cette époque, règles régulières, mais douloureuses, pertes blanches, dyspepsie atonique, enfin réapparition de la céphalée.

Celle-ci revient à la moindre contrariété et ne présente pas de caractère périodique. Elle occupe la région frontale entière, présente des poussées lancinantes, s'accompagne de rougeur de la face. Elle peut apparaître dès le matin au réveil, persister une journée entière, et même plusieurs jours de suite, entravant l'alimentation et le sommeil et empêchant tout travail.

La malade est une hystérique : stigmates et petites crises généralement violentes, dont une au moins a été dûment constatée.

10 octobre 1908. Nous voyons la malade à 10 heures du matin ; elle souffre depuis son réveil de ses douleurs habituelles : front contracté, rouge, œil gauche larmoyant, conversation pénible et difficile.

Nous conseillons 1 gr. de cryogénine à prendre en une dose et immédiatement et à faire suivre une heure après d'une nouvelle dose de 0 gr. 50 en cas de besoin.

11 oct. La malade a pris son médicament la veille à 11 heures. A 11 heures 1/2, nous déclare-t-elle, les douleurs se sont atténuées et ont été peu à peu remplacées par une sensation d'engourdissement général, un véritable besoin de sommeil. A midi, elle se couchait et s'endormait profondément. Au réveil, la céphalée avait disparu.

Mars 1909. La malade que nous voyons toujours pour une autre affection, fait depuis ce temps un usage constant de la cryogénine et toujours avec le même succès. Nous ne pouvons rapporter l'observation tout au long, ce qui serait une répétition de ce qui précède. Nous pouvons cependant en retirer quelques faits qui nous ont plus particulièrement frappés. C'est d'abord la tendance presque invincible au sommeil qui suit chez cette malade l'administration de la cryogénine, au point qu'elle utilise elle-même,

et, paraît-il, avec succès, la cryogénine pour combattre l'insomnie. C'est ensuite, malgré des troubles graves du côté de l'appareil digestif, la tolérance absolue de l'estomac pour le médicament pris souvent en pleine période digestive. C'est enfin l'absence complète de troubles quelconques et d'accoutumance, malgré un usage fréquent remontant à plus de six mois déjà.

OBSERVATION XXII.

R... A..., 44 ans, rentière.

A. H. La mère de la malade aurait souffert toute sa vie de céphalées présentant les caractères de la migraine.

A. P. La malade en souffre elle-même depuis l'enfance. La nuit, des douleurs occupant la moitié droite seulement du front, empêchant tout effort cérébral, apparaissant à toute heure du jour et de la nuit, sous l'influence d'une fatigue ou d'une contrariété et persistant des journées entières. Il y a un certain degré de photophobie, d'hypérémie et tendance à l'isolement.

La malade est, du reste, une hystérique avérée : stigmates, grandes crises avec convulsions et coma. Malgré une vive intelligence, sens moral émoussé, tendance à la notoriété, même de mauvais aloi. La malade s'attribue les maladies les plus diverses et les plus imaginaires.

En dehors de ce passé névropathique : fièvre typhoïde ayant laissé, tout au moins d'après la malade, des absences de mémoire et plus certainement des lésions rénales, se traduisant encore par de l'albuminurie et des œdèmes fugaces.

1^{er} oct. 1908. Au moment, où nous voyons la malade elle présente depuis deux heures une des crises de céphalée que nous avons précédemment décrites.

Nous lui conseillons 1 gr. de cryogénine à prendre en une dose unique, et une nouvelle dose de 0 gr. 50, une heure après, si besoin.

2 oct. La malade se déclare très satisfaite du médicament. Une demi-heure environ après son absorption, les

douleurs céphaliques ont peu à peu disparu, et il n'est persisté qu'une sensation d'engourdissement, une tendance au sommeil que la malade a d'ailleurs pu vaincre et qu'elle attribue à la cryogénine.

Avril 1909. Depuis cette époque la malade a fait un usage constant du médicament. Malgré les lésions rénales, il n'y a jamais eu aucun trouble imputable à la médication. et chose curieuse, les céphalées auraient peu à peu diminué de fréquence, au point d'avoir presque disparu. La malade attribue nettement ce résultat à la cryogénine et, bien qu'en raison de son état nerveux, ses affirmations soient quelque peu sujettes à caution, nous n'avons pas cru inutile de signaler le fait.

OBSERVATION XXIII.

C... Joseph, 34 ans, s. p.

Antécédents : La malade présente de nombreux symptômes de dégénérescence : scoliose légère, asymétrie faciale, strabisme divergent, légère exophtalmie, difficultés de prononciation et d'élocution, etc.

Pas de signes de nervosisme appréciable ou constaté.

Dyspepsie atonique avec dilatation stomacale considérable.

Suivant l'évolution de ses troubles digestifs, la malade souffre depuis près de dix ans de douleurs occupant les régions frontale et pariétale, survenant presque journellement, présentant un caractère gravatif, fort gênantes et persistant rarement plus d'une demi-journée.

19 oct. 1908. La malade souffre depuis une heure de sa céphalée habituelle.

Nous conseillons 1 gr. de cryogénine : une demi-heure après les douleurs s'atténuent, disparaissent et la malade peut reprendre ses occupations.

Nous avons eu à plusieurs reprises, pendant les mois d'octobre et de novembre, l'occasion de voir les malades utiliser le médicament pour la même affection et toujours avec le même succès.

OBSERVATION XXIV.

J... Aniel..., 26 ans.

A. H. Rien à signaler.

A. P. Depuis deux ans, à la suite d'une révulsion un peu trop vive du conduit auditif destinée à réagir contre une névralgie dentaire, la malade souffre d'un prurit auriculaire coupé d'accès aigus provoqués par de l'otite externe.

1^{er} fév. 1908. Depuis deux jours la malade éprouve une douleur extrêmement vive dans le conduit auditif de l'oreille droite. La douleur s'irradie aux parties voisines, s'accompagne de bourdonnements et d'élançements, est exagéré par les mouvements de mastication et empêche toute alimentation solide et tout sommeil.

A l'examen, on note à la partie antéro-inférieure du conduit, à 1 centimètre environ de la conque, une petite tumeur rouge, tendue et douloureuse.

En dehors d'un traitement local approprié, nous conseillons, pour atténuer les douleurs, 1 gr. de cryogénine en prise massive, suivie s'il en est besoin de deux doses de 0 gr. 50 à une heure d'intervalle.

2 fév. La malade a pris le médicament la veille au soir ; une demi-heure environ après la première prise, elle s'est mise à hailler, nous dit-elle, s'est couchée et s'est endormie.

Au réveil, il persiste une douleur sourde très supportable. L'état local reste sensiblement le même.

6 fév. La petite tumeur s'est ouverte et s'est évacuée spontanément. Grâce à des doses journalières de 1 gr. à 1 gr. 50 de cryogénine elle a évolué presque sans douleurs.

OBSERVATION XXV.

Dûe à l'obligeance de M. le Docteur Dreyer-Dufer.

M^{me} D..., 25 ans, ménagère, en vacance à Épierre, est prise subitement de violentes douleurs au bas du ventre, avec vomissements et facies péritonitique. Je diagnostique

hématocèle pelvienne. Elle demande à grands cris que je lui supprime ses douleurs qui sont affreuses. Administration de 2 tablettes de cryogénine à une demi-heure d'intervalle. Traitement local : sangsues, glace sur le ventre, injections vaginales tièdes. Je reviens trois heures après, la malade s'était endormie une demi-heure après l'administration de la dernière tablette. Les douleurs du bas-ventre sont restées très supportables par la suite : la malade est restée quatre semaines au lit avec l'empâtement péri-utérin de l'hématocèle.

OBSERVATION XXVI.

Dûe à l'obligeance de M. le Docteur Dreyer-Dufer.

M^{me} Pr, ménagère à Epierre, 27 ans, ancienne fausse couche. Retard de 15 jours dans ses menstrues, est prise de douleurs dans le bas-ventre avec métrorragie légère, qu'elle calme elle-même par des cataplasmes et du laudanum. Au bout d'une quinzaine de jours, les douleurs deviennent subitement extrêmement violentes, la malade se tord dans son lit, elle vomit; l'abdomen est extrêmement sensible, on peut à peine l'effleurer, la matrice est entourée d'une masse molle, dépressible, cul-de-sac postérieur et latéral droit principalement.

Je diagnostique hématocèle pelvienne grave avec poussée péritonéale. Glace à sucer, injections tièdes, applications froides sur le bas-ventre et 2 cachets de 0 gr. 50 de cryogénine dont j'administre le premier moi-même, recommandant de prendre le second une demi-heure après. Trois jours après je reçois la malade qui me dit avoir été immédiatement soulagée par les cachets, qu'elle n'a pas vomis, et n'avoir pas été obligée d'en reprendre les jours suivants.

OBSERVATION XXVII.

Dûe à l'obligeance de M. le Docteur Dreyer-Dufer.

M^{me} G..., café à Epierre, 45 ans, arthritique, me fait appeler pour un accès caractéristique de coliques hépa-

tiques. L'administration, à une heure d'intervalle, de 2 tablettes de cryogénine arrête la crise. Mise au régime, de nouveaux accès ne se sont plus reproduits.

OBSERVATION XXVIII.

Dûe à l'obligeance de M. le Docteur Dreyer-Dufer.

M^{me} D.... D., 29 ans, 2^e couche la veille. Est prise de coliques néphrétiques caractéristiques. A eu une néphrite il y a une dizaine d'années et l'abumine persiste toujours à l'état de traces dans ses urines. L'administration de 2 tablettes de cryogénine, à une heure d'intervalle, supprime la crise vers 10 heures du soir, une demi-heure après l'administration de la dernière tablette. Le lendemain et le surlendemain soir, les crises se reproduisent à l'état d'ébauche; j'administre une tablette avec succès.

OBSERVATION XXIX.

Dûe à l'obligeance de M. le Docteur Dreyer-Dufer.

M.... P., 23 ans, commerçant en gros à Epierre, me fait appeler tard dans la soirée, pour des crises douloureuses lancinantes, partant des lombes pour se diriger vers les bourses. Fils d'arthritique, c'est manifestement un rénal faisant une crise de coliques néphrétiques. Je prescris des applications sinapisées sur la région des reins et lui donne 2 tablettes de cryogénine, à une heure et demie d'intervalle. Le lendemain, le malade me disait qu'une demi-heure après mon départ, il avait pu s'endormir.

OBSERVATION XXX.

Dûe à l'obligeance de M. le Docteur Ivan Mangin.

Femme B. ..., de Nancy, près Epernay, âgée de 56 ans environ, antécédents ? M'a fait appeler pour des douleurs excessives dans les membres inférieurs.

A ma visite, elle était assise sur une chaise les jambes fortement fléchies en arrière. Pour se mouvoir, elle se déplaçait avec la chaise, semblant faire corps avec elle. Ses mains s'attachaient à tous les obstacles qu'elle rencontrait, elle s'aidait, les pieds réunis et semblant soudés l'un à l'autre, en leur faisant opérer un mouvement de rotation sur la plante, alternativement de droite à gauche et de gauche à droite.

Destruction complète des réflexes rotuliens, peu d'amyotrophie aux jambes. Ce qui frappe le plus, ce sont des cicatrices anciennes et des plaies récentes de brûlures dont elle n'avait pas eu conscience, même phénomènes aux mains.

Pas de destruction de la sensibilité tactile, seulement de la thermo-anesthésie. Les douleurs dont elle se plaignait étaient provoquées, disait-elle, par la fluxion exagérée des jambes en arrière. Elles présentaient la rigidité d'une barre de fer quand on cherchait à les étendre; cette manœuvre provoquait des cris de douleur.

C'est alors que j'essayai la cryogénine à la dose de 2 gr. par jour, en cachets de 0,50. Traitement qu'elle a continué un certain temps? Mais qui m'a frappé en ce qu'il avait amené une sédation rapide et presque complète des douleurs et facilité l'extension des jambes à tel point qu'au bout de quinze jours, elle pouvait les étendre et même se tenir debout et les deux genoux comme soudés, par mouvement de latéralité, même se déplacer pour faire son petit ménage.

OBSERVATION XXXI.

(Personnelle)

Service de M. Lyonnet.

P....., 58 ans, diabétique, atteint de gangrène du pied gauche avec douleurs intenses qui arrachent par moment des pleurs au malade. Quoique nous nous attendions à une observation négative étant donné l'origine locale de la douleur, nous donnons, avec l'assentiment du Docteur Lyonnet,

2 cachets de 0 gr. 50 de cryogénine. Les jours suivants, le malade, dont l'état intellectuel est précaire, ne nous donne pas de renseignements utiles, mais la sœur du service et le Docteur Lyonnet lui-même nous assurent que le malade souffre sensiblement moins; il ne pleure plus de douleur, ce qui ne manquait pas de lui arriver plusieurs fois par jour auparavant.

OBSERVATION XXXII.

(Personnelle).

L. D....., 35 ans, sujette depuis la jeunesse à des accès de migraine (céphalée, état nauséeux, anorexie, abattement). Rien de spécial à signaler dans les antécédents. Les accès deviennent depuis quelque temps plus fréquents, plus prolongés et résistent au pyramidon qui agissait auparavant. En deux fois différentes, un comprimé de 0 gr. 50 de cryogénine met rapidement fin à l'accès.

OBSERVATION XXXIII.

(Personnelle).

M^{me} C....., 33 ans, tisseuse, nous consulte pour une névralgie faciale, évidemment d'origine dentaire (dents cariées et chicots des deux côtés des mâchoires). Nous conseillons à la malade de se débarrasser de ses mauvaises dents. Nous lui donnons, en attendant, 0 gr. 50 de cryogénine (comprimé). La malade est rapidement soulagée et nous demande des comprimés de cryogénine pour les douleurs à venir.

CONCLUSIONS

I. — La métabenzamido-semicarbazide (Cryogénine), surtout employée à titre d'antipyrétique depuis sa découverte, est aussi, comme les antithermiques nervins (antipyrine, pyramidon) un analgésique de premier ordre.

II. Elle provoque de façon à peu près constante la sédation rapide de la douleur dans les algies à localisations diverses et d'origines très différentes (goutte, rhumatisme, migraine, névralgies intercostales, douleurs fulgurantes, odontalgies, sciatique, etc.). Elle donne néanmoins ses meilleurs résultats dans les douleurs d'origine centrale, le médicament paraissant agir par l'intermédiaire des centres de la sensibilité.

III. Elle paraît avoir une efficacité toute particulière, et pour ainsi dire spécifique, dans le rhumatisme tuberculeux (Professeur Poncet), tant comme calmant de la douleur qu'au point de vue de la rétrocession des autres manifestations articulaires de cette forme de tuberculose inflammatoire.

IV. Enfin toutes les observations prouvent la parfaite innocuité du médicament, qui, même à des doses thérapeutiques élevées (1 gr. 50 à 2 gr. par jour chez l'adulte), ne provoque jamais les accidents habituels à la plupart des autres analgésiques.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu :

J. NICOLAS. •

LE DOYEN,

L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 10 juin 1910.

LE RECTEUR,

PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

P. JOUBIN.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- A. et L. Lumière et J. Chevrotier. — Propriétés pharmacodynamiques de certaines semicarbazides aromatiques. — (Acad. Sc., Paris. — Séance 21 juillet 1902.)
- F. Dumarest, Sanatorium d'Hauteville. — La Cryogénine dans la fièvre des tuberculeux. — (Presse médicale, Paris, 22 novembre 1902; Lyon médical, 23 novembre 1902.)
- A. Gélibert, de Lyon. — Un nouvel antipyrétique, la Cryogénine. — (Communic. faite à la Soc. des Sc. méd. de Lyon, le 19 novembre 1902. Lyon médical, 14 décembre 1902.)
- Prof. Carrière, de Lille. — La Cryogénine dans les fièvres. — (Acad. des Sc. — Séance du 29 décembre 1902.)
- Boy-Teissier, de Marseille. — Sur l'emploi de la Cryogénine. — Communic. au Comité méd. des Bouches-du-Rhône, 19 décembre 1902. — (Marseille médical, 15 janvier 1903.)
- Prof. Boinet, de Marseille. — Sur la Cryogénine. — (Comité méd. des Bouches-du-Rhône, 19 décembre 1902. — Marseille médical, 15 janvier 1903, p. 58.)
- Demurger, de Lyon. — Sur un cas de fièvre typhoïde traité par la Cryogénine. — (Lyon médical, 18 janvier 1903.)
- Prof. Poncet, de Lyon. — Action de la Cryogénine dans les rhumatismes tuberculeux. — (Gazette des Hôpitaux, Paris, 20 janvier 1903.)

- Boy-Teissier et A. Bruneau, de Marseille. — La Cryogénine dans quelques maladies infectieuses. — (Communic. au Comité méd. des Bouches-du-Rhône, 16 janvier 1903. Marseille méd., 1^{er} janvier 1903.)
- Boy-Teissier et Barraja, de Marseille. — Sur la Cryogénine. — (Comité méd. des Bouches-du-Rhône, 23 janvier 1903. — Marseille médical, 15 février 1903.)
- Prof. Combemale et Liénard, de Lille. — La Cryogénine, nouvel antipyrétique. — (Echo médical du Nord, 15 mars 1903.)
- A. Masseguin, de Montpellier. — Contribution à l'étude clinique de la Cryogénine. — (Thèse inaugurale de Montpellier, mars 1903.)
- Manseau, de Bordeaux. — Réaction permettant d'identifier la Cryogénine. — (Bulletin des travaux de la Société de pharmacie de Bordeaux — mars 1903, p. 87.)
- Audibert et Combes, de Marseille. — Cryogénine et tuberculose. — Gazette des hôp. de Paris — 26 mars 1903.)
- A. et L. Lumière et J. Chevrotier, de Lyon. — Sur le semicarbazides et leurs propriétés pharmacodynamiques, mars 1903.
- Demurger, de Lyon. — De la Cryogénine et de ses emplois thérapeutiques. — (Thèse de Lyon, avril 1903.)
- H. Huchard, de Paris. — La Cryogénine. — (Journal des Praticiens — 4 avril 1903.)
- Prof. Barral, de Lyon. — Quelques réactions nouvelles de la Cryogénine. — (Soc. méd. des Hôp. de Lyon, 21 avril 1903. — (Lyon médical — 26 avril 1903, p. 724, et Bulletin de la pharmacie de Lyon — mai 1903.)
- A. et L. Lumière et J. Chaumier, de Lyon. — Les Semicarbazides et la Cryogénine. — Congrès international de médecine de Madrid, 23-30 avril 1903.)
- Durand et Prof. Gentès, de Bordeaux. — La Cryogénine dans la tuberculose. — (Communic. à la Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux, 24 avril 1903. — Journal de médecine de Bordeaux — 26 avril 1903, p. 293. — Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux — 10 mai 1903.)

- Prof. Pérochaud, de Nantes. — La Cryogénine. — (Gazette médicale de Nantes — 9 mai 1903, p. 358.)
- Mouisset, de Lyon. — La Cryogénine. — (Communic. Soc. des Sc. méd. de Lyon, 25 mars 1903. — Lyon médical — 24 mai 1903.)
- Delamare, de Nîmes. — La Cryogénine. — (Echo médical des Cévennes — juin 1903.)
- Prof. Poncet, de Lyon. — La Cryogénine dans le rhumatisme articulaire tuberculeux. — Communic. à la Soc. nationale de méd. de Lyon, du 25 mai 1903. — Lyon médical — 14 juin 1903, p. 1036, et Bulletin médical, Paris — 8 août 1903.)
- Prof. G. Carrière, de Lille. — Etude thérapeutique sur la métabenzamidosemicarbazide (Cryogénine). — Revue de médecine de Paris — juin, juillet et août 1903.)
- Rousseau, d'Orléans. — Quelques considérations thérapeutiques sur la Cryogénine. — Gazette des Hôpitaux de Paris — 2 juillet 1903.)
- Rousseau. — Etude thérapeutique sur la Cryogénine. — (Thèse inaugurale de Bordeaux, 24 juillet 1903.)
- Ferlin, de Valence. — Notes sur un médicament nouveau : la Cryogénine. — (Bulletin de la Soc. médico-chirurg. de la Drôme et de l'Ardèche — août 1903.)
- Prof. agr., Oui, de Lille. — Etude sur l'infection puerpérale généralisée. — (Echo médical du Nord — 27 septembre 1903. — La Cryogénine.)
- Alfred Martinet, de Paris. — Etude clinique de la Cryogénine. — Presse médicale de Paris — 30 septembre 1903.)
- G. Waptzaroff. — Action de la Cryogénine sur la fièvre tuberculeuse chez l'enfant. — Thèse, Montpellier, novembre 1903.)
- Hortolès, de Montpellier. — Sur la Cryogénine. — (Communic. à l'Acad. des Sc. et Lettres de Montpellier, section de médecine — Séance du 12 février 1903. — Montpellier médical — 1^{er} novembre 1903.)
- Prof. E. Ausset, de Lille. — Etude thérapeutique sur la Cryogénine. — Pédiatrie pratique — 1^{er} novembre 1903.)

- Méline. — Etude sur l'emploi de la Cryogénine dans la fièvre des tuberculeux. — (Thèse de Bordeaux, novembre 1903.)
- Prof. Faivre, de Poitiers. — Sur la Cryogénine. — (Société des Sciences médicales de Poitiers, 4 décembre 1903. — Poitou médical — janvier 1904.)
- Prof. Cerné, de Rouen. — Note sur deux cas de fièvre typhoïde traités par la Cryogénine. — (Soc. de méd. de Rouen, 14 décembre 1903. — Normandie médicale — 1^{er} janvier 1904.)
- Prof. Combemale, Lille. — Etude sur la varicelle. — (La Cryogénine antithermique.) — Echo médical du Nord 10 janvier 1904.)
- Lemaître (Paul). — Sur le moyen de reconnaître l'élimination rénale de la Cryogénine. — (Gazette des Sc. méd. de Bordeaux — 10 janvier 1904.)
- Couraud. — Contribution à l'étude de la Cryogénine. La Cryogénine dans l'urine. Son élimination. — (Thèse de Lyon, janvier 1904.)
- Rouquet. — Contribution à l'étude clinique de la Cryogénine. — (Thèse de Toulouse, février 1904.)
- Prof. E. Ausset, de Lille. — La fièvre scarlatine. La Cryogénine antithermique. — Pédiatrie pratique — 15 février 1904.)
- Boutteville. — Cryogénine et fièvre typhoïde. — (Thèse de Paris, juillet 1904.)
- Granjux, de Paris. — La Cryogénine dans la fièvre typhoïde. — (Le Caducée — 6 août 1904.)
- P. Vigne, de Lyon. — Etude thérapeutique de la Cryogénine. — (La Pédiatrie pratique, de Lille — 15 novembre 1904.)
- H. Dobrzycki. — Mémoire sur l'action antipyrétique de la Cryogénine dans la tuberculose. — (Medycina Czasopismo tygodniowe Dla lekarzy praktykow, de Varsovie. Tome XXXII, nos 46, 47, 48 et 49, de 1904.)
- Legrain, de Bougie. — Fièvre intermittente et Cryogénine. — (Revue médicale de l'Afrique du Nord — 1^{er} décembre 1904.)

- Prof. A. Robin, de Paris. — Des rapports qui existent entre la constitution chimique des médicaments et leurs effets thérapeutiques. Cryogénine. — (Archives générales de médecine de Paris — 27 décembre 1904.)
- Chatain, de Lyon. — Emploi de la Cryogénine contre le rhumatisme tuberculeux. — Thèse de Lyon, décembre 1904.)
- Prof. Faivre, de Poitiers. — Sur un cas de typhoïde guéri par la Cryogénine. — (Soc. des Sc. méd. de Poitiers, 6 janvier 1905. — Poitou méd. — du 1^{er} février 1905.)
- Sabarthes, de Perpignan. — Traitement de la typhoïde. Effets comparés des antithermiques usuels. (Archives générales de médecine de Paris — 14 février 1905.)
- P. Vigne, de Lyon. — Quelques considérations pratiques au sujet de l'usage de l'antipyrine. — (Les Nouvelles médico-pharmaceutiques, de Bruxelles — 15 avril 1905.)
- Prof. L. Renon et Verliac, de Paris. — Action de la Maréline sur la fièvre des phtisiques. — Société d'études scientifiques sur la tuberculose, 9 mars 1905. — Archives générales de médecine — 16 mai 1905)
- Grunfeld, de Foesany. — La Cryogénine. — (L'Adverul, de Budapest — 17 mai 1905.)
- Prof. Carrière, de Lille. — Traitement des oreillons. L'A. conseille la Cryogénine contre l'hyperthermie. — (Nord médical — 1^{er} juin 1905.)
- Mailland, de Lyon. — Rhumatisme tuberculeux et tuberculose inflammatoire. La Cryogénine. — (Archives générales de médecine — 13 juin 1905.)
- G. Cotte, interne des hôpitaux de Lyon. — Tuberculose inflammatoire. Cryogénine. — (Gazette des Hôpitaux de Paris — 12 septembre 1905.)
- A. Van Ryn, de Bruxelles. — Le traitement de la fièvre des tuberculeux. Cryogénine. — Congrès international de la tuberculose de Paris, octobre 1905. — (Revue internationale de Médecine et de Chirurgie — 25 novembre 1905.)

- L. Puy, de Paris. — De la fièvre chez les tuberculeux. Cryogénine. — (Thèse de Paris, 13 novembre 1905.)
- O. Jaime. — La Cryogenina en la fiebre de los tuberculosos. — (Rev. de med. y chirurg. de la Habana — 1905.)
- L. Dmitrenko, d'Odessa. — Les médicaments et la diazoreaction. Cryogénine. — Archives générales de médecine — 15 mai 1906.)
- Teillot, interne de Clermont-Ferrand. — La tension superficielle des urines dans un cas de fièvre typhoïde. — Province médicale — 2 juin 1906.)
- Guinard et Berthier, de Bligny. — L'action des antipyrétiques sur la fièvre des tuberculeux. — (Société d'études scientifiques sur la tuberculose, 14 mars 1907.)
- Prof. Crespín, d'Alger. — Le paludisme chez l'enfant. (Congrès de pédiatrie d'Alger, avril 1907. — Bulletin médical — du 6 avril 1907.)
- Prof. Crespín, d'Alger. — La Cryogénine à hautes doses dans la fièvre des tuberculeux. — Société de Thérapeutique de Paris, 25 juin 1907. — Bulletin général de Thérapeutique — 15 août 1907.)
- A. Gy et Claret, internes des hôpitaux de Paris. — Le traitement de la scarlatine. La Cryogénine contre la fièvre. (Bulletin général de Thérapeutique — 8 septembre 1907.)
- Napoléon Marini, d'Alep. — La Cryogénine dans le typhus exanthématique. — (Journal des Praticiens, de Paris — 14 septembre 1907.)
- Prof. Alberto d'Aguiar, de Porto. — La Criogénine et son élimination par l'urine. — (Revista de Chimica pura e applicada, de Porto — 15 octobre 1907.)
- Odilon Martin, de Vichy. — Valeur analgésique de la Cryogénine. — (Société de Thérapeutique de Paris, mars 1908.)
- Barlès. — Bul. de Col. off. des Méd. de la Prov. Huesca, 1907.
- Carlos Udaondo. — Thèse, Buenos-Ayres, 1908.
- Luis Fuentès. — Congrès de Saragosse, 1908.
- Douazan. — Journ. des Pharm., 1909.

- D^r P. Vigne et Paris. — Etude expérimentale sur la valeur des réactifs molybdique et phosphomolybdique comme moyen de décélérer la Cryogénine dans les solutions et dans les urines normales ou pathologiques. — (Société de Thérapeutique, Paris — 12 mai 1909.)
- D^{rs} A. Ball, Paris. — L'Enfant et son Médecin (p. 105). Maloine, Paris, mars 1910.
- Prof. Grasset, de Montpellier. — Consultations médicales (passim). Masson, éditeur, Paris, 1910.
- D^r A. Manquat. — Livre jubilaire du Prof. J. Teissier, de Lyon, avril 1910. Faibles doses en thérapeutique et résumé de principes de posologie. La Cryogénine, page 416.
-

